UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 — N° 89

Etude critique de 84 cas de Méningite Tuberculeuse traités dans le Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse

(Clinique Médicale du Professeur Jean TAPIE)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

René CARRIÈRE

EXTERNE DES HOPITAUX

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

Membres du Jury

MM. TAPIE ..... *Président*

ANDRIEU .... } *Assesseurs*

GADRAT ..... }

BAUDOT .....

LAPORTE .... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

René CARRIÈRE

Etude critique de 84 cas
de Méningite Tuberculeuse
traités dans le Centre
de Streptomycinothérapie de Toulouse

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (172 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 89)

René CARRIÈRE

Etude critique de 84 cas
de Méningite Tuberculeuse
traités dans le Centre
de Streptomycinothérapie de Toulouse

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (172 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 89)

René CARRIÈRE

Etude critique de 84 cas
de Méningite Tuberculeuse
traités dans le Centre
de Streptomycinothérapie de Toulouse

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (172 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 89)

René CARRIÈRE

Etude critique de 84 cas
de Méningite Tuberculeuse
traités dans le Centre
de Streptomycinothérapie de Toulouse

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (172 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 89)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Etude critique de 84 cas de Méningite Tuberculeuse traités dans le Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse

(Clinique Médicale du Professeur Jean TAPIE)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 89

Etude critique de 84 cas de Méningite Tuberculeuse traités dans le Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse

(Clinique Médicale du Professeur Jean TAPIE)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

René CARRIÈRE

EXTERNE DES HOPITAUX
DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

Membres du Jury

MM. TAPIE ..... *Président*
ANDRIEU .... *Assesseurs*
GADRAT ..... *Assesseurs*
BAUDOT ..... *Assesseurs*
LAPORTE .... *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — GARIPUY.
LAFFORGUE — CLERMONT — RIBAUT.
SERR. — VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Ophtalmologie	BAUDOT.
Physique médicale	DEODATI.
Obstétrique	MARQUÈS.
	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Oto.Rhino-Laryngologie	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie. (Méd.)	ACISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)	BAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL

Secrétaire de la Faculté. : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRERE

A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le très grand honneur de nous confier ce sujet de travail qui lui tient particulièrement à cœur.

Pour cette marque de confiance et pour l'enseignement clinique reçu dans son service, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur de Bactériologie
d'Hygiène et de Médecine Sociale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions pour la bienveillance qu'il a toujours montrée à notre égard.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère attachement.

Monsieur le Professeur GADRAT

Médecin des Hôpitaux
Professeur de Thérapeutique

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il veut bien nous témoigner en acceptant de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé BAUDOT

Médecin Phtisiologue des Hôpitaux

Il nous a familiarisé avec la tuberculose et nous garderons toujours le souvenir des précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer à l'occasion de notre stage dans son service.

Nous le remercions ici bien vivement et l'assurons de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé LAPORTE

Nous le prions d'agréer nos vifs remerciements pour l'amabilité avec laquelle il nous a toujours reçu et prodigué ses conseils,

AU Docteur Jacques MONNIER

Chef de Clinique à la Faculté

Assistant des Hôpitaux

Il nous a été d'un précieux secours dans l'élaboration de ce travail auquel il s'est tout particulièrement intéressé ; ses judicieux conseils, l'aide efficace et franchement amicale qu'il n'a jamais cessé de nous prodiguer, nous ont permis de mener à bien la tâche qui nous avait été assignée.

Qu'il trouve ici, en même temps qu'une très grande reconnaissance, l'expression de nos plus sincères remerciements.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Notre Maître, M. le Professeur J. TAPIE, a bien voulu nous faire l'honneur de nous confier l'étude des méningites tuberculeuses traitées dans le Centre de Streptomycinothérapie de l'Hôpital suburbain de Purpan qu'il dirige depuis sa création au mois de septembre 1947, date à laquelle la streptomycine fit pour la première fois son apparition dans notre région. Bien que cet antibiotique ait été utilisé, par la suite, dans d'autres services de Clinique médicale : Clinique médicale infantile ou Clinique neurologique, nous ne ferons état ici que des seules observations recueillies dans la Clinique médicale du Professeur TAPIE, dans le but de dresser un bilan statistique, un délai de près de 3 ans de fonctionnement ininterrompu de ce Centre de Traitement, pouvant actuellement nous le permettre.

Le diagnostic de méningite tuberculeuse que l'on porte toujours avec une extrême prudence équivalait autrefois à un arrêt de mort à brève échéance, le médecin ne disposant alors d'aucun moyen thérapeutique efficace contre l'envahissement des méninges par le Bacille de Koch. Depuis la découverte de WAKSMAN, en 1942, une lueur d'espoir a pris naissance chez tous ceux qui se sont donné pour tâche de combattre la tuberculose. On a voulu voir, tout d'abord, dans cet antibiotique le remède infaillible et vraiment spécifique, mais l'on s'est vite rendu compte que, si dans de nombreux cas, il apportait une amélioration sensible, il ne permettait pas toujours d'obtenir une guérison parfaite et définitive. Quoiqu'il en soit, la thérapeutique antibiotique a totalement modifié le tableau

clinique et l'évolution de cette maladie si redoutable. Bien entendu, les sujets arrivés trop tard dans le service et auxquels la streptomycine n'a pu être administrée qu'à un stade trop avancé, présentent l'évolution rapidement progressive décrite par les grands cliniciens du siècle dernier. Mais la grande majorité des malades, chez lesquels le diagnostic a pu être porté suffisamment tôt et une thérapeutique correcte instituée sans perdre de temps, vont présenter une évolution nouvelle, prolongée, parfois régressive, susceptible de complications, de rechutes, de récidives. Une maladie nouvelle est née dont il importe de tracer la physionomie clinique.

L'avènement d'une thérapeutique efficace a conduit à rechercher des critères plus précoces et plus certains, dans l'élaboration du diagnositc, que ceux beaucoup trop tardifs décrits par les classiques et, dans ce but, le clinicien a dû s'aider du concours du biologiste, de l'ophtalmologiste, du radiologiste. Le diagnostic autrefois purement clinique est devenu aujourd'hui le terme d'un bilan complet dans un centre spécialisé.

C'est cette étude essentiellement clinique et thérapeutique des problèmes diagnostiques et pronostiques posés par la streptomycine dans les méningites tuberculeuses que notre Maître le Professeur TAPIE nous a confiée comme sujet de notre Thèse.

Nous nous sommes attaché à dépouiller les 84 observations recueillies dans son service du mois de novembre 1947 au mois de mai 1950, date de la rédaction de ce travail et d'en dégager les faits cliniques essentiels. Nous avons volontairement laissé de côté l'étude anatomopathologique et physiopathologique, faute de documents suffisants.

La première partie de notre exposé sera consacrée à l'étude du diagnostic de l'affection en faisant une part im-

portante aux signes précoces, tant cliniques que liquidiens, dont nous essaierons d'interprêter la valeur séméiologique en vue de nous rendre compte si leur seule présence permet, avant la confirmation bactériologique, de soupçonner ou même d'affirmer, dans certains cas bien définis, l'atteinte méningée ou méningo-encéphalique par le bacille de Koch.

L'anamnèse, la recherche des antécédents, ainsi que les renseignements fournis par le médecin traitant viendront dans un grand nombre d'observations compléter notre examen et nous donneront un ensemble de signes que nous essaierons d'interpréter dans l'étude des méningites en apparence primitives, des méningites secondaires à un autre foyer tuberculeux, et dans celles qui apparaissent au cours d'une miliaire. Au terme de ce bilan, nous verrons qu'il est souvent possible de porter précocément le diagnostic de méningite tuberculeuse et d'éliminer des affections totalement différentes dans leur pronostic et leur traitement mais qui peuvent cependant poser parfois des problèmes de diagnostic différentiel très délicats. Nous envisagerons en dernier lieu la question des épisodes méningés curables chez les tuberculeux, question qui soulève encore des discussions passionnées.

Au cours de la *deuxième partie* nous étudierons le traitement de la méningite tuberculeuse, traitement tel qu'il a été mis au point dans le service de Clinique médicale de notre Maître M. le Professeur TAPIE, après une inévitable mais courte période de tâtonnements, et nous envisagerons ensuite les nouvelles formes cliniques de la maladie résultant de l'avènement de la streptomycine. En effet, cet antibiotique en apportant un moyen efficace de lutte contre le B. K. a profondément modifié l'allure évolutive de la méningite tuberculeuse et il est rare aujourd'hui de rencontrer les formes décrites jusqu'ici dans les Traités classiques. Cependant, bien qu'en décroissance très nette, de telles formes se voient encore dans tous les

services de clinique médicale ; nous essaierons d'en rechercher la raison ; mais nous insisterons surtout sur les formes modifiées par la thérapeutique, sur celles qu'il est permis d'appeler les formes chroniques et surtout sur les formes régressives parmi lesquelles nous aurons à envisager les guérisons cliniques apparentes et le problème angoissant des rechutes, dont le mécanisme prête encore à de nombreuses discussions.

Nous serons ainsi amené à étudier les complications que l'on peut rencontrer au cours de cette évolution, certaines nous paraissant imputables à la toxicité du produit et à l'irritation méningée qu'il provoque, d'autres à la maladie elle-même dans ses formes nouvelles, prolongées et modifiées.

Enfin, dans une *dernière partie*, nous ferons état des résultats obtenus sur la totalité des observations concernant les méningites tuberculeuses traitées dans le Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse depuis sa création. Nous n'avons éliminé de cette statistique aucune observation : elle tient compte aussi bien des malades arrivés mourants et décédés en quelques heures ou dans les tout premiers jours qui ont suivi l'instauration du traitement, que de ceux qui ont pu être traités dans de meilleures conditions et suivis pendant des mois ou des années. Les cas cliniques sont donc très différents, souvent difficiles à comparer, si l'on ne tient compte que des résultats bruts ; par contre la thérapeutique a été remarquablement univoque et ceci nous a paru justifier une étude d'ensemble.

Nous avons essayé de classer nos observations dans le cycle de l'infection tuberculeuse. Nous nous sommes efforcé d'autre part d'interpréter les échecs afin de dégager quelques moyens susceptibles de les éviter ou d'en diminuer la fréquence.

Cette étude rend compte de tout un travail d'équipe effectué sous la haute direction de notre Maître M. le

Professeur TAPIE, par ses Assistants, Chef de Laboratoire, internes et externes. Nous avons dépouillé minutieusement toutes les observations et examiné nous-mêmes, au cours de notre stage dans ce service, un certain nombre de ces malades, hospitalisés en cours de traitement ou cliniquement guéris et suivis régulièrement à la consultation externe du service.

Nous ne voudrions pas cependant commencer notre exposé sans signaler dès à présent l'aide efficace que nous a apporté M. le Docteur MONNIER dans l'élaboration de ce travail ; nous le remercions profondément pour les directives et les renseignements qu'il n'a cessé de nous prodiguer avec une constante bienveillance.

PREMIERE PARTIE

Le Diagnostic des Méningites Tuberculeuses

CHAPITRE PREMIER

LES CIRCONSTANCES D'APPARITION

Il nous a paru intéressant, avant d'entreprendre l'étude du diagnostic proprement dit de la méningite tuberculeuse, de consacrer quelques lignes aux circonstances d'apparition de la maladie telles qu'elles nous ont été précisées par le médecin traitant et par l'entourage immédiat du malade, dans les limites où ces circonstances peuvent aider à suspecter l'étiologie bacillaire de l'affection.

1° Le Sexe.

Comme l'ont montré Etienne Bernard et ses collaborateurs dans leur remarquable exposé sur les « Tuberculoses traitées par la Streptomycine », la fréquence de l'affection paraît nettement plus importante dans le sexe féminin. Sur 84 cas de méningite tuberculeuse nous relevons en effet :

— 49 femmes
— 35 hommes

Nous nous contenterons de signaler le fait sans en rechercher les causes, ces dernières nous paraissant encore obcures. Peut-être pourrait-on invoquer un état de moindre résistance en rapport avec les remaniements endocriniens fréquents auxquels est sujette la femme et la gravidité qui favorise si souvent l'évolution de la tuberculose. Peut-être aussi la femme que ses occupations retiennent dans son foyer est-elle exposée à subir un contage plus prolongé lorsque dans son entourage immédiat vit un bacillaire avéré.

2° L'AGE.

Les cas que nous avons traités comportent seulement un enfant de moins de 10 ans et 6 enfants de 10 à 15 ans. Ceci s'explique par le fait que les jeunes malades furent par la suite hospitalisés directement dans le service spécialisé de Médecine Infantile dès que la streptomycine, fournie en plus grande abondance, put être administrée dans les différents services hospitaliers. Cette réserve étant faite, nous pouvons toutefois constater que, pour près de la moitié de nos malades, la méningite tuberculeuse est apparue entre 15 et 25 ans, âge de prédilection pour le développement de la tuberculose.

Il nous a paru en outre intéressant d'envisager les rapports qui semblent exister entre l'âge et le sexe de nos méningitiques. Il est en effet curieux de noter que parmi nos 7 malades dont l'âge se situe entre 9 et 15 ans, on ne retrouve que des fillettes. Entre 15 et 25 ans, sur un total de 39 malades, nous relevons 25 sujets féminins et 14 sujets masculins, donc une nette prédominance chez les femmes. Une égalité d'atteinte entre les sexes paraît se manifester entre 30 et 40 ans ; après cet âge, l'homme semble payer le plus lourd tribut à la maladie jusqu'à 50 ans environ. Nous retrouvons ultérieurement une atteinte équivalente entre les deux sexes.

Le tableau I synthétise les faits que nous venons d'exposer :

	Au dessous 10 ans	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-60	60-70	+ de 70
F.	1	6	13	12	7	3	2	2	0	2	0	1
H.	0	0	7	7	4	2	2	6	4	2	0	1
TOTAL	1	6	20	19	11	5	4	8	4	4	0	2

TABLEAU I

3° PLACE DANS LE CYCLE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE.

Quel est dans le cycle évolutif de la tuberculose le stade le plus favorable au développement de la méningite ?

Il semble bien, d'après nos observations, qu'une majorité d'atteintes survienne à l'occasion de la *primo-infection* ou du moins à la période qui suit presque immédiatement la phase initiale de la première inoculation, sans pour cela que l'on puisse encore parler de phase secondaire précoce.

Sur les 84 cas que nous présentons, 25 se situent à ce stade évolutif et la plupart sont des sujets jeunes dont l'âge moyen varie entre 15 et 25 ans. Il faut toutefois remarquer que parmi eux se trouvent des malades d'un âge plus avancé (2 d'entr'eux avaient même dépassé la cinquantaine) ; mais un interrogatoire poussé n'a pu permettre de retrouver dans leurs antécédents une quelconque manifestation bacillaire, et d'ailleurs le virage de la cuti-réaction ne remontait qu'à peu de temps avant leur

entrée dans le service. Par contre dans quelques cas la méningite est apparue à peu près en même temps qu'une granulie pulmonaire consécutive à une courte période d'imprégnation bacillaire la cuti-réaction étant encore négative.

Chez un certain nombre de ces malades, la notion de contage a été très souvent difficile à mettre en évidence. Cependant pour 7 d'entre eux, on retrouve facilement un foyer tuberculeux connu dans l'entourage immédiat (antécédents héréditaires ou collatéraux) ; 2 autres furent contaminés dans l'exercice de leur profession, au contact de camarades tuberculeux. Dans les 16 qui restent, le contage est difficile à déterminer mais il semble certain que pour 9 d'entr'eux, la profession même puisse être incriminée, cette dernière les obligeant à vivre en collectivité ; qu'il s'agisse d'écoles, de collèges ou d'ateliers de couture, de coiffure ou encore d'usines. Pour 2 autres, l'interrogatoire nous apprit qu'ils fréquentaient un bacillaire pulmonaire jusqu'alors insoupçonné et il semble normal pour les 5 derniers cas où nulle notion de contamination n'a pu être retrouvée, de rapporter le contage à la même cause.

Au cours de la *phase secondaire* d'évolution nous avons à considérer 2 cas suivant que la méningite apparaît précocément, au cours de la période post-primaire, ou à une période plus tardive.

14 de nos malades se situent dans la première catégorie, dansl es antécédents desquels nous retrouvons une primo-infection relativement récente, variant entre 2 et 6 mois, et où la méningite se déclare soit isolée, soit associée à une miliaire pulmonaire ou généralisée.

Mais c'est au cours de la *phase secondaire tardive* que nous relevons le maximum de localisations méningées. En effet la méningite tuberculeuse n'est apparue dans 33 de nos observations qu'après une première localisation du bacille ; pour 8 d'entr'elles la localisation méningée paraît n'avoir été que la révélation tardive d'un ensemencement

ayant eu lieu au cours de la période secondaire précoce, tandis que pour les 25 qui restent, elle est apparue comme secondaire à une nouvelle bacillémie dont le point de départ doit être rapporté à un foyer qui s'est lui-même constitué au cours de la période post-primaire ou secondaire précoce. Dans les antécédents de ces derniers malades règne une grande diversité ; 2 d'entr'eux présentaient un mal de Pott dorsal pour lequel ils avaient été traités, un autre, une tumeur blanche du poignet, d'autres, une localisation ganglionnaire ou pulmonaire ; la grande majorité avait présenté quelques mois auparavant une pleurésie séro-fibrineuse post-primaire.

Enfin, dans 12 cas, la méningite s'est manifestée chez des tuberculeux avérés à la *phase tertiaire* d'évolution de la maladie, chez des sujets présentant depuis très longtemps d'importantes lésions viscérales, pulmonaires ou extra-pulmonaires. La maladie a revêtu dans ces cas une forme particulièrement grave et si l'état de 2 de ces malades a pu être momentanément amélioré, ils ont par la suite présenté une rechute mortelle : sur ces 12 méningitiques, 11 sont décédés ; le seul survivant est encore en cours de traitement et toujours dans un état grave.

CHAPITRE II

LES FORMES DE DEBUT

La précocité du diagnostic de la méningite tuberculeuse revêt une importance capitale depuis l'avènement de la streptomycine. Si autrefois ce diagnostic n'était porté qu'en présence de faits certains et indiscutables, comme la constatation de B. K. dans le L.C.R., en raison de l'extrême gravité du pronostic, à l'heure actuelle au contraire devons-nous rechercher le plus rapidement possible les signes d'alarme méningés ou méningo-encéphaliques de manière à entreprendre une thérapeutique d'autant plus active que rapidement mise en œuvre.

Aussi nous permettrons-nous d'insister sur ces formes de début clinique que nous envisagerons dans trois éventualités différentes d'apparition de la maladie.

Nous nous placerons ici davantage sur le plan clinique que sur le plan de la phtysiogénèse et nous étudierons successivement pour les méningites en apparence primitives etp our celles qui surviennent chez des malades ayant déjà présenté une manifestation tuberculeuse, les signes de début de l'affection. Nous nous réservons cependant à l'occasion des méningites survenues au cours des miliaires, d'insister plus particulièrement sur les signes biologiques et ophtalmologiques éléments fondamentaux dans l'élaboration du diagnostic.

I. - Méningites primitives.

Chez 26 malades nous avons retrouvé la signature d'une primo-infection récente, c'est-à-dire datant de moins

de 6 mois. Un seul avait une cuti-réaction positive depuis 11 mois tandis que chez certains le virage tuberculinique ne remontait pas au-delà de 3 semaines.

L'apparition de la méningite chez ces malades a revêtu une très grande diversité, si l'on ne veut considérer toutefois que les premiers symptômes en date avant l'installation du syndrome méningé typique. Aussi insisterons-nous sur certains signes qui nous ont paru se manifester dansp lusieurs cas, signes qui, isolés, ne semblent pouvoir être considérés comme pathognomoniques mais qui, associés à une primo-infection récente, prennent une valeur toute particulière.

Ce sont ces signes cliniques d'alarme méningo-encéphaliques que nous voulons exposer ici en essayant de les interpréter et de discuter leur valeur séméiologique.

Les signes généraux.

— *La fièvre :*

De tous les signes, la fièvre est le seul constant ; il revêt une importance très grande lorsqu'on la voit survenir chez un sujet qui, en cours de primo-infection banale, apyrétique ou subfébrile, présente une élévation anormale de sa température, sans que l'examen clinique permette d'isoler une localisation quelconque. Cependant son mode d'apparition présente une très grande diversité. C'est ainsi que chez 7 de ces 26 sujets, on note une ascension thermique rapide aux environs de 39°-40°, qui se maintient par la suite avec de légères oscillations. Chez d'autres, l'élévation thermique semble avoir été progressive pour atteindre 38°-38°5 et y demeurer. Ce signe semble cependant ne présenter aucune valeur lorsque la primo-infection s'accompagne dès le début d'un mouvement fébrile assez important alors que les lésions primaires sont encore en pleine formation.

Enfin, si la fièvre survient parfois comme nous avons

pu l'observer avant l'apparition de tout autre signe clinique, le plus souvent elle apparaît associée aux symptômes initiaux ou même leur succède.

L'interprétation de ce symptôme est assez délicate ; son apparition comme nous l'expose RIBAUT dans sa thèse, peut en partie s'expliquer par le siège habituel des lésions de la méningite tuberculeuse au niveau de la base et la proximité des centres thermo-régulateurs du diencéphale qui traduisent ainsi leur souffrance.

— *l'asthénie :*

La fatigue apparaît généralement assez précocément et peut, tout comme la fièvre, lorsque aucun signe pathognomonique ne s'est encore manifesté, annoncer le début d'une localisation au niveau des méninges. Elle existait dans la quasi-totalité de nos observations, mais nous ne l'avons pas recherchée assez systématiquement pour que nous puissions la présenter comme un des signes les plus précoces ; il convient toutefois d'en faire état, certains auteurs y ayant particulièrement insisté.

— *l'anorexie et l'amaigrissement :*

Ce sont là deux symptômes d'une valeur relative bien que le second soit à peu près constant dans nos observations. Mais son apparition coïncide généralement avec les premières grandes manifestations cliniques et ne présente le plus souvent aucun intérêt particulier dans l'étude du diagnostic précoce. Cependant il faut noter que chez deux de nos malades, l'amaigrissement, amorcé au début de la primo-infection, s'est maintenu par la suite en dehors de tout autre signe d'évolution bacillaire jusqu'à l'apparition des premiers signes méningés.

LES SIGNES FONCTIONNELS.

— *La céphalée :*

Bien que moins constante que la fièvre, la céphalée

constitue cependant un symptôme fréquent relativement précoce. Son apparition peut revêtir des modalités différentes, à début brusque ou progressif, et nous avons pu l'observer chez les 2/3 environ de nos malades. Chez cinq d'entr'eux elle survint brutalement pour ne plus disparaître les jours suivants. Cependant dans ces cas elle s'associe très souvent avec d'autres signes méningés et n'a alors qu'un intérêt secondaire. Mais, parmi nos observations, nous relevons 6 cas où elle apparut progressivement, en augmentant peu à peu d'intensité, localisée surtout à la région frontale, résistant aux analgésiques banaux. Dans cette dernière éventualité, on remarque qu'elle précède souvent les autres signes méningés.

Son mécanisme doit certainement être rapporté à un syndrome d'hypertension crânienne en voie d'installation.

— *Les troubles digestifs :*

Les *vomissements* constituent certes un signe de grande importance pour le diagnostic de la méningite. Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître leur haute valeur séméiologique. Cependant dans la majorité des cas ils n'apparaissent qu'à un stade avancé de l'évolution et associés à d'autres signes tels que céphalées ou fièvre. Parmi nos observations nous relevonst rès souvent ce symptôme ; dans un seul cas il eût une réelle importance, car il survint en effet comme le premier signe de l'atteinte méningée, se répétant à 2 ou 3 reprises, avec ses caractères particuliers, en fusée, sans efforts, précédant de quelques jours les autres manifestations.

Dans quelques cas au contraire, ce symptôme a fait totalement défaut.

Classiquement décrite, la *constipation* accompagne en général, lorsqu'elle existe, les autres signes méningés. Plus intéressants sont les *épisodes diarrhéïques* ou les *alternatives de diarrhée et de constipation* qui la précèdent assez

souvent. Nous avons pu remarquer en effet que chez quatre de nos malades, ces manifestations intestinales ont revêtu une importance assez grande pour égarer le diagnostic ; elles semblent présenter toutefois un caractère commun, c'est d'être rebelles à toute thérapeutique.

EXBRAYAT, dans sa thèse sur « les problèmes que pose le traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses de l'adulte », (Lyon 49), fait état d'un *syndrome épigastralgique* caractérisé par des phénomènes douloureux de l'hypogastre droit en particulier, acompagné de signes digestifs sans que l'on puisse en préciser l'étiologie, signes que nous avons pu retrouver dans deux de nos observations.

— *Les troubles de la conscience :*

Ces troubles sont présents dans un assez grand nombre de nos méningites primitives ; six parmi ces malades présentèrent en effet dès le début divers phénomènes psychiques : torpeur, délire confusion, parfois simple obnubilation mais la valeur séméïologique de ces signes n'a pu revêtir chez eux qu'une importance secondaire, survenant en association avec d'autres manifestations caractéristiques ; deux fois seulement on note un léger état confusionnel et une agitation suivie rapidement d'hébétude qui paraissent être véritablement le premier signe de la maladie.

Plus intéressantes, lorsqu'il est possible de les retrouver, semblent être les *modifications caractérielles*. Dans quatre de nos observations la recherche des antécédents a pu mettre en évidence, bien avant toute autre manifestation clinique, l'apparition de légers troubles du caractère qu'avait noté la famille.

Ce sont le plus souvent quelques absences, ou bien l'apparition d'une humeur inégale chez des sujets normalement stables qui a frappé de bonne heure l'entourage. Ces troubles, relativement rares, traduisent une atteinte

précoce du diencéphale due certainement à un syndrome d'hypertension crânienne en voie d'installation.

Enfin, chez deux malades, on ne retrouve dans les antécédents que des *douleurs lombaires* fugaces dont on ne pouvait préciser l'étiologie. Ces douleurs sur lesquelles les auteurs Lyonnais ont aussi insisté doivent être rattachées aux troubles sympatalgiques qu'ils ont observés chez un certain nombre de ces malades et qui seraient d'une grande utilité dans la présomption du diagnostic de la méningite tuberculeuse.

Les signes physiques.

A cette période de la maladie les renseignements fournis par l'examen clinique sont d'une extrême pauvreté, probablement en raison du fait que ces sujets, dont la primo-infection s'est effectuée jusque-là dans des conditions à peu près normales, ne sont pas suivis systématiquement par leur médecin. Dans un seul cas, en dehors de toute autre manifestation, nous avons pu retrouver la notion d'un signe de Romberg accompagné de steppage et d'une inégalité pupillaire.

Tels sont les phénomènes morbides généraux et fonctionnels ayant provoqué l'admission du malade dans le service, chez ces 26 sujets où la méningite tuberculeuse survint comme la première manifestation évolutive au cours ou au décours de la primo-infection.

Bilan général a l'entrée.

Etudions maintenant de façon plus précise les signes présentés par ces malades à notre premier examen dans le service :

Les signes généraux sont le plus souvent marqués et caractérisés par une température se maintenant aux alentours de 38°5 sans grandes oscillations. Huit fois seule-

ment la température dépassait 39° et nous n'avons qu'un seul cas où elle se maintenait en plateau à 40°. L'amaigrissement est presque constant et s'accompagne fréquemment d'asthénie assez nette.

Les signes fonctionnels : céphalée, vomissements, constipation existent, parfois associés, mais fréquemment un ou deux de ces symptômes prédominent.

Le malade présente en outre assez souvent de la photophobie accompagnée parfois de diplopie.

L'examen physique va nous fournir des renseignements précieux : les signes méningés revêtent une assez grande diversité et sont rarement au complet. La raideur de la nuque est relativement fréquente et nous la retrouvons chez 17 de nos malades. Les signes de Kernig et de Brudzinski sont plus rares. Cependant, bien que d'intensité très variable, nous les avons toujours rencontrés dans nos observations.

Quant aux signes encéphaliques, ils sont quasi constants à des degrés divers. Ils se présentent soit sous forme de torpeur, de somnolence, soit encore sous forme de mouvements choréo-athétosiques. Parfois un véritable délire ou au contraire quelques légers troubles de la vigilance avec lenteur de l'idéation indifférence associée à quelques absences. Dans deux cas seulement nous n'avons pu mettre de tels signes en évidence. Trois fois, au contraire, nous nous sommes trouvés en présence de sujets semi-comateux, totalement indifférents à ce qui se passait autour d'eux.

On note avec une fréquence relative l'existence de troubles réflexes qui vont, d'une simple diminution des réflexes rotuliens à une abolition complète de ces derniers et des achiléens. On notait une fois une rétention d'urine, une autre fois, au contraire, une incontinence sphinctérienne.

L'examen viscéral systématique de ces méningites primitives au moment de leur entrée s'est avéré le plus sou-

vent négatif. Dans quatre de nos observations cependant on découvre une fois une légère splénomégalie, une autre fois une certaine hépatomégalie ; un troisième présentait une pyurie et un noyau épidydimaire gauche ; dans les urines du dernier on découvrait quelques traces de sang.

L'examen radiologique ne révèle jamais de grosses lésions pulmonaires. Il s'agit le plus souvent d'un complexe primaire stabilisé ou en voie de formation. Dans trois cas l'image est absolument normale ; un de ces sujets présentait par contre un infiltrat sous-claviculaire gauche avec réaction ganglionnaire au niveau du hile. Dans une observation seulement, on note une diminution de la perméabilité aux rayons qui pouvait faire penser à un état prégranulique ; chez ce malade la miliaire ne s'est jamais manifestée, probablement en raison de la mise en œuvre du traitement.

L'examen ophtalmologique a été pratiqué de façon systématique.

Le F.O. se révèle assez fréquemment normal : c'est le cas pour 10 de nos observations ; 6 présentaient un flou papillaire bilatéral. On retrouve des tubercules choroïdiens chez 4 autres sujets le plus souvent en petit nombre et unilatéraux. L'œdème papillaire est découvert dans 3 cas. Enfin, pour 3 sujets, nous ne pouvons donner de résultats, l'examen n'ayant pas été pratiqué dès l'entrée.

Les paralysies oculaires sont relativement peu nombreuses : 5 sur nos 25 observations. L'inégalité pupillaire permanente ne se retrouve qu'une seule fois.

Le *syndrome biologique* va compléter notre examen ; il apporte une aide essentielle dans l'édifice du diagnostic.

La cuti-réaction est positive dans la majorité des cas et à un degré plus ou moins important. Le plus fréquemment normale, nous la trouvons phlycténulaire chez deux malades. Chez deux autres, elle est négative à l'entrée mais virera par la suite.

L'examen du L.C.R. va utilement compléter cet exa-

men en montrant les profondes modifications qu'y apporte la maladie.

Aucun de nos 26 sujets n'a un L.C.R. normal. L'albuminose est éminemment variable et se situe généralement entre 1 gr. et 3 gr. Le taux le plus bas est de 0 gr. 70, le plus élevé 4 gr. 80. Les cellules, extrêmement abondantes, évoluent entre 100 et 300. Le minimum observé est de 70, le maximum de 537. Elles sont presque uniquement constituées par des lymphocytes. Quant au taux des chlorures, à l'exception d'un seul cas où cependant la méningite fut confirmée par l'examen direct du culot de centrifugation, il est considérablement abaissé, toujours au-dessous de 7 gr. atteignant à peine 5,55 gr./1 dans certains cas. L'examen direct, qui n'a malheureusement pas toujours été pratiqué, vient cependant dans la moitié des cas affirmer le diagnostic de méningite tuberculeuse et la confirmation sera apportée ultérieurement par le résultat de la culture sur milieu de Lowenstein.

II. - Les méningites cliniquement secondaires a une autre manifestations tuberculeuse.

Nous ne ferons pas état des méningites secondaires associées à une miliaire pulmonaire que nous étudierons dans le paragraphe suivant où nous les avons toutes groupées en raison de leurs caractères spéciaux.

Vingt-neuf de nos méningitiques trouvent leur place ici, dans les antécédents desquels nous découvrons surtout une atteinte pleurale déjà ancienne allant de la simple pleurite à l'épanchement séro-fibrineux bilatéral. Nous trouvons dans ce groupe 12 pleurésies séro-fibrineuses dont 7 isolées et 5 associées à un autre foyer tuberculeux, 9 bacilloses pulmonaires : 1 broncho-pneumonie, 6 formes ulcéro-caséeuses en évolution et 2 paraissant stabilisées. On trouve en outre 2 tuberculoses ganglionnaires anciennes, 3 formes ostéoarticulaires dont 1 tumeur blanche du

poignet et 2 maux de Pott. Pour 3 de nos malades, on n'arrive pas à isoler de manifestations cliniques dans les antécédents mais la radiographie nous révèle des lésions anciennes telles que grosses calcifications hilaires et parahilaires ou une image de sclérose parenchymateuse diffuse.

Quelles furent dans ce cas les premières manifestations de l'atteinte méningo-encéphalique ?

Le mode d'apparition de la maladie revêt des aspects très divers mais il semble que les troubles de la conscience et du caractère, témoins d'une atteinte précoce du diencéphale, se rencontrent avec une fréquence beaucoup plus grande que dans les formes précédentes. En effet, chez 9 de nos malades ils apparurent comme signes d'alarme sous forme soit de confusion mentale, de délire euphorique, d'obnubilation passagère, soit de somnolence ou de dysarthrie.

Dansu n cas, c'est une paraplégie qui donne l'éveil, un autre présente une crise épileptiforme isolée 5 jours avant l'installation du syndrome méningé. On retrouve aussi dans quatre observations ces signes digestifs sur lesquels nous avons précédemment insisté et dont l'étiologie n'a pu être définie au moment de leur apparition.

Trois de nos malades se plaignirent au tout début de douleurs diverses : l'un au niveau de la mastoïde, l'autre au niveau des globes oculaires, le dernier dans les régions lombaires, sans que l'on puisse invoquer une cause cliniquement décelable ; ces phénomènes traduisent probablement des troubles sympathalgiques ou d'hypersensibilité, sur lesquels ont particulièrement insisté les auteurs Lyonnais.

A *l'entrée dans le service* ces sujets se présentent avec un état génral le plus souvent altéré. La température élevée, se maintient entre 38°5 et 40° avec quelques oscillations de faible amplitude. Dans trois cas seulement elle n'atteint pas 38° mais elle augmentera dans les deux jours qui suivent. L'amaigrissement, parfois très important, se

rencontre chez tous nos malades. Les signes méningés, tant physiques que fonctionnels, existent toujours, bien que rarement au complet. Les signes encéphaliques sont très souvent présents à des degrés divers ; trois sont dans le coma, trois subcomateux. Quant à l'examen clinique systématique, il est incomparablement plus riche qu'au cours des méningites primitives. On retrouve ainsi les lésions bacillaires initiales, pleurales, pulmonaires ou extra pulmonaires, certaines stabilisées, d'autres encore en évolution.

L'examen radiographique systématique confirme les données de la clinique et permet d'évaluer le degré d'évolutilité des lésions tout en éliminant une miliaire possible. On rencontre le plus souvent des images résiduelles de pleurésie, des infiltrats diffus à type de broncho-pneumonie et quelques images cavitaires : neuf malades avaient cependant une image radiologique normale ; mais l'on trouvait chez eux des localisations extra-pulmonaires, ostéo-articulaires ou ganglionnaires et, quelquefois, un épanchement pleural en voie de régression.

La cuti-réaction, toujours positive, fut une seule fois phlycténulaire.

L'examen du L.C.R. nous donne sensiblement les mêmes résultats qu'au cours des méningites primitives. Dans un cas cependant la formule est à peu près normale, avec 0,40 d'albumine, 4 cellules et 7,20 de chlorures. Elle se modifiera d'ailleurs par la suite. Dans un autre cas les chlorures sont à 7,25 tandis que l'albumine est à 2,20 et que l'on dénombre 117 cellules ; dans ce dernier cas il est à noter que la culture sur Lowenstein a donné naissance à de nombreuses colonies de bacilles.

L'examen du fond d'œil, pratiqué sur 23 de nos malades, est normal dans 11 cas. On note un flou bilatéral chez sept sujets, trois autres présentent des tubercules choroïdiens unilatéraux. On découvre une fois une névrite optique, une autre fois un œdème papillaire bilatéral.

Enfin, dans six observations existent des troubles im-

portants de la motilité oculaire, se manifestant par un strabisme externe ou par de la diplopie.

III. - Méningites associées a une miliaire.

Nous avons voulu grouper ici la toalité des méningites survenues au cours d'une miliaire pulmonaire, soit 29 observations, en raison de l'intérêt tout particulier qu'elles présentent depuis l'avènement de la streptomycine. Il est en effet aujourd'hui d'une importance capitale d'établir un diagnostic aussi précoce que possible, diagnostic d'ailleurs très délicat en raison de la latence habituelle que revêtent ces méningites.

Certes, l'examen purement clinique pourra dans certains cas nous faire soupçonner une participation méningo-encéphalique, mais il ne faudra pas attendre l'installation d'un syndrome méningé typique car son apparition témoigne le plus souvent d'un ensemencement déjà lointain des espaces sous-arachnoïdiens. Comment allons-nous donc établir un diagnostic assez précoce et assez sûr pour mettre en œuvre la thérapeutique locale intrarachidienne exigée par le début méningo-encéphalique, aussi rapidement que possible, seule chance d'améliorer le pronostic de l'affection.

Après avoir rapidement envisagé les signes cliniques qui peuvent nous faire soupçonner la méningite tuberculeuse au cours d'une miliaire, nous étudierons plus particulièrement les données fournies par l'examen du L.C.R. et du fond d'œil, dont tous les auteurs s'accordent aujourd'hui à reconnaître la haute valeur séméiologique.

Signes de début clinique :

La céphalée, les vomissements, conservent toujours leur valeur d'alarme au cours d'une miliaire, non encore traitée par la streptomycine mais si cette médication a déjà été instituée par voie intra-musculaire, ces signes

peuvent traduire une réaction d'intolérance à l'antibiotique et aiguiller faussement le diagnostic.

Le syndrome méningé clinique est le plus souvent beaucoup plus discret et se traduit parfois par de simples modifications caractérielles ou bien un état de torpeur, d'excitation ou d'obnubilation, signes que nous pouvons mettre en évidence dans 7 de nos observations.

Chez trois malades c'est l'apparition d'une raie vasomotrice persistante qui nous a fait soupçonner la participation méningée bien que ces troubles vaso-moteurs soient fréquents au cours de la granulie et puissent exister en dehors de toute manifestation méningo-encéphalique décelable. Trois autres présentaient au début une rétention d'urines. Enfin, dans quelques cas, c'est l'élévation anormale d'une température jusque là stabilisée par le traitement qui a donné pour la première fois l'éveil. Cependant, le plus souvent, l'ensemencement méningé se produit à bas bruit et il importe alors de le déceler aussitôt que possible.

Nous allons dans les pages qui suivent étudier la valeur séméiologique des éléments majeurs du diagnostic, l'examen ophtalmologique et l'examen du L.C.R.

Examen ophtalmologique.

Nous avons demandé à l'examen du F.O. les précisions que la seule clinique ne pouvait nous fournir. Il nous montre très souvent des modifications importantes que nous considérons comme une indication majeure de la rachicentèse.

1° *Les tubercules choroïdiens :*

Nous les avons observés à des degrés divers dans six de nos observations. Ils peuvent être multiples, isolés, bilatéraux ou unilatéraux. Leur constatation apporte la preuve de la dissémination bactériémique dans le domaine de la circulation cérébrale sans qu'on puisse cependant

affirmer sa fixation sur les méninges ; elle justifie toutefois une vérification liquidienne immédiate qui nous a permis ainsi d'affirmer le diagnostic de méningite tuberculeuse avant l'apparition du syndrome clinique révélateur.

2° *Les altérations des nerfs optiques :*

Elles ne sont pas particulières à la tuberculose, mais leur apparition au cours d'une miliaire revêt une valeur considérable surtout lorsqu'elles sont associées à des tubercules choroïdiens.

Ces manifestations papillaires cependant surviennent généralement alors qu'un syndrome d'hypertension crânienne s'est dévoilé cliniquement même sans grand tapage, où l'on observe alors une stase importante telle que nous l'avons vue dans un cas ou bien un œdème papillaire marqué que l'on retrouve dans six de nos observations.

D'un intérêt plus important nous apparaît le flou papillaire uni ou bilatéral, car il témoigne d'une hypertension crânienne à son début, non encore décelable par la clinique. Nous l'avons observé chez 11 de nos méningitiques avant l'apparition du syndrome clinique et nous avons chaque fois procédé à une vérification liquidienne qui nous a effectivement montré une perturbation notable dans la composition. Cependant toutes les méningites consécutives à une miliaire ne s'annoncent pas toujours par des modifications du F.O. et à cinq reprises en particulier il nous est arrivé d'avoir un examen ophtalmologique normal.

Examen du liquide céphalo-rachidien.

Avant d'entreprendre l'étude analytique des signes donnés par l'examen du L.C.R., nous voulons consacrer quelques lignes à la pratique de la ponction lombaire au cours des miliaires pulmonaires, pratique qui provoque encore de nombreuses discussions quant à son opportunité.

Pour les auteurs classiques, cette ponction exploratri-

ce au cours d'une tuberculose hématogène comporterai quelque danger. Pour certains même elle pourrait favorise une dissémination méningée. Mais depuis l'apparition d la streptomycine, le problème doit se poser d'une façon différente, le pronostic de la maladie s'étant considérable ment amélioré à condition toutefois que la thérapeutiqu ait été instituée le plus précocment possible. Il est en effe hors de doute que les traitements tardifs sont grevés d'u pourcentage d'échecs impressionnant. Aussi certains au teurs, comme M. DEBRÉ et M. E. BERNARD, préconisent-il la ponction lombaire systématique chez les sujets atteint de miliaire pulmonaire. Notre Maître, M. le Professeu TAPIE ainsi que MM. LAPORTE et MONNIER, dans une com munication récente, bien que convaincus de l'extrême im portance que l'on doit attribuer à l'analyse du liquide cé phalo-rachidien dans le diagnostic précoce de la méningi te tuberculeuse au cours des miliaires, ont tenu cependant dans le but d'éviter certains accidents que nous avons pu observer parmi quelques malades, tels que clochers ther miques à l'occasion de ponctions, perturbations fréquente dans l'hydraulique du liquide céphalo-rachidien et même dans quelques cas favorisation den ouvelles poussées et d certaines rechutes dans la méningite tuberculeuse déclarée tous phénomènes témoignant d'une réelle irritation mé ningée, à préciser certaines indications avant de prati quer la rachicentèse. Certes ces incidents que nous venon de citer ne présentent qu'une importance toute relative en regard de la gravité de l'affection qui guette ces sujets Aussi, dès le plus léger soupçon, doit-on pratiquer une exploration liquidienne ; mais sur quels éléments se base pour décider de son opportunité ? Nous nous contente rons de rapporter ici, brièvement, les directives donnée par M. le Professeur TAPIE à ses collaborateurs. Notre Maître considère comme indications formelles de la ponc tion lombaire :

— Toute miliaire antérieurement traitée en dehors du service et sans contrôle préalable du liquide céphalo-rachidien

— Toute miliaire au cours de laquelle se manifestent les petits signes cliniques si fugaces où si légers soient-ils, ainsi que les signes ophtalmologiques que nous avons précédemment décrits

— Toute miliaire qui s'accompagne de l'un quelconque des signes de diffusion révélés tant par les examens cliniques que bactériologiques systématiques sur lesquels ont insisté le Professeur Etienne BERNARD et ses élèves.

Dans les cas où l'on ne retrouve aucun de ces signes chez un sujet atteint de miliaire on est cependant autorisé à pratiquer une ponction lombaire de contrôle pour vérifier l'intégrité du liquide céphalo-rachidien. Si celui-ci s'avère normal il est assurément inutile d'entreprendre un traitement intra-rachidien.

Enfin, une nouvelle ponction lombaire devra être pratiquée au moment où l'on croit que la miliaire est guérie et où l'on envisage l'arrêt définitif du traitement.

Les indications de la ponction lombaire étant ainsi précisées quels renseignements va donc nous fournir l'analyse du liquide céphalo-rachidien ?

Nous envisagerons successivement l'étude de l'albuminose, de la cytose, du taux des chlorures, l'examen direct du culot de centrifugation et la culture sur milieu de Lowenstein.

— *La cytose et l'albminose :*

L'hyperalbuminose, même légère, témoigne toujours d'une irritation méningée et doit donc être prise en considération chez un malade atteint de miliaire. Bien qu'à des taux très divers, elle est pratiquement présente au dé-

but de toute méningite tuberculeuse. Dans deux cas seulement nous la trouvons à peu près normale chez des malades présentant par ailleurs des signes manifestes de localisation du bacille de Koch sur les méninges.

Il en est de même pour la cytose qui augmente dans des proportions relativement plus grandes. Elle n'est certes pas un signe pathognomonique, mais, associée aux autres données biologiques, elle présente une grande valeur, surtout s'il s'agit d'une hyperlymphocytose.

Cependant, dans trois de nos observations elle est très peu modifiée et se maintient entre 1,2 et 2,6 alors qu'ont apparu déjà quelques manifestations cliniques. Par contre, dans la majorité des cas elle s'est révélée très élevée au moment de la première ponction, s'échelonnant entre 50 et 500 éléments.

— *Les constatations bactériologiques :*

La mise en évidence du bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien permet seule d'affirmer le diagnostic de méningite tuberculeuse mais bien malheureusement la recherche du germe à l'examen direct restera souvent négative alors que la maladie est déjà déclarée. Aussi, si la découverte du bacille de Koch ne permet plus le doute et pose l'indication formelle de la mise en œuvre du traitement, nous faudra-t-il très souvent nous contenter des signes de présomption pour établir un diagnostic d'urgence.

a) *Examen du culot de centrifugation :*

L'examen direct du culot, même après centrifugation prolongée et examen attentif, dans la majorité des cas, ne décèle pas la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants et ne viendra que 6 fois confirmer le diagnostic. Il est donc nécessaire d'avoir recours aux méthodes indirectes que représentent la culture et l'inoculation.

b) *Cultures :*

L'ensemencement sur milieu de Lowenstein nous donnera la preuve bactériologique pour 13 malades. Cependant il ne revêt qu'un intérêt rétrospectif, la pousse des cultures exigeant un délai de 2 à 8 semaines, limite que l'on ne peut attendre pour entreprendre le traitement.

c) *Inoculation au cobaye :*

Elle donne des résultats très précieux mais ces derniers sont beaucoup trop tardifs pour être utilisables en clinique.

— *La glycorachie :*

Il est certain que les modifications apportées au taux de sucre dans le liquide céphalo-rachidien, dès le début de la méningite tuberculeuse, sont d'un grand intérêt dans l'élaboration du diagnostic et de nombreux auteurs, les Lyonnais en particulier, y attachent une importance toute spéciale que nous sommes loin de nier. Mais, si ce signe revêt une haute valeur diagnostique avant que toute thérapeutique ait été instituée, il semble au contraire ne pouvoir par la suite nous donner de renseignements utiles dans l'évolution de la maladie, certains auteurs, NITTI et CURCI entre autres, ayant attiré l'attention sur le fait que « l'introduction de la streptomycine dans le canal rachidien élève le taux du glucose du liquide céphalo-rachidien. La connaissance de ce fait est d'une haute importance car l'appréciation de la gravité de la méningite par le taux du glucose n'est plus valable dans les cas où la streptomycine a été injectée avant le prélèvement du liquide pour l'analyse ».

Connaissant ces faits et dans le but d'éviter au malade une trop grande soustraction de liquide qui peut toujours favoriser un engagement cérébelleux, nous n'avons pratiqué la détermination de la glycorachie que dans de

très rares cas ; nous avons préféré étudier les variations seules des chlorures rachidiens qui nous paraissent d'une valeur pratique très supérieure.

La chlorurachie :

La constance remarquable du taux des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien fait de ce caractère un élément de diagnostic de la plus haute importance. Il convient toutefois de définir a valeur normale dans des conditions déterminées. La technique de MESTREZAT, seule utilisée dans le service, nous donne des chiffres variant entre 7 gr. 20 et 7 gr. 40 pour mille.

Au cours d'une méningite tuberculeuse non traitée, le taux des chlorures s'abaisse régulièrement et c'est cette chute progressive qui constitue un des caractères essentiels du liquide céphalo-rachidien dans cette maladie. Certes dans quatre de nos observations la première ponction a montré un taux à peu près normal, égal ou supérieur à 7 gr. mais la chute consécutive, dont nos venons de parler précédemment, a toujours été observée lors des ponctions suivantes.

La première ponction, chez nos 29 malades présentant une miliaire et suspects de localisation méningée, nous a montré en dehors des quatre cas cités plus haut un taux de chlorures toujours inférieur à 7 gr. ce qui porte à 6 sur 84 le nombre total de nos méningites dans lesquelles ce taux était égal ou supérieur à 7. Il faut toutefois noter que dans ces cas la deuxième ponction pratiquée le lendemain ou le surlendemain montra toujours une baisse sensible par rapport à la première ce qui confirma nos soupçons et nous permit ainsi d'engager immédiatement le traitement.

Ce n'est donc pas un signe très précoce mais, comme nous le verrons au cours de la deuxième partie, à cette pierre qu'apportent les chlorures dans l'édifice du diagnostic précoce, s'ajoute un avantage incontestable : ce-

lui de pouvoir suivre sur leur courbe l'évolution de la maladie.

Bilan à l'entrée :

Le bilan clinique se résume ici à peu de choses, tous nos malades présentant ou ayant présenté une miliaire pulmonaire avec ses manifestations habituelles. La majorité nous fut envoyée avec déjà les premiers signes de localisation méningée mais chez 7 d'entre eux toutefois la méningite se déclara au cours de leur hospitalisation pour miliaire, ce qui nous permit d'en faire un diagnostic relativement précoce à l'aide des signes que nous avons étudiés plus haut.

En effet, l'invasion méningée chez ces malades put être décelée dans un délai variant entre 5 et 30 jours à partir du début de la granulie. Dans un seul cas elle se manifesta au bout de 3 mois. Par contre, 10 de nos sujets, déjà traités à l'extérieur pour une miliaire, nous furent adressés avec le diagnostic de méningite tuberculeuse alors que la localisation pulmonaire était apparue dans les délais s'échelonnant entre 2 et 5 mois. L'ensemencement méningé se produisit chez un de ceux-ci a ubout de 8 mois alors que la miliaire était déjà guérie et avait disparu radiologiquement.

Enfin, 12 malades furent envoyés avec un syndrome méningé qui était apparu comme primitif et chez lesquels la miliaire ne fut découverte que par l'examen radiographique systématique.

On voit ainsi tout l'intérêt que revêt ce dernier, aussi le pratiquons-nous dans le service chez tous les sujets suspects de méningite.

Quant à la cuti-réaction, nous avons pu remarquer qu'à l'exception d'un cas où elle offrait un aspect phlycténulaire, elle est le plus souvent faiblement positive. Une seule fois elle se montra négative.

CHAPITRE III

LE PROBLEME DIAGNOSTIQUE

Devant le tableau classique de la méningite tuberculeuse avec ses signes méningés et encéphaliques nets, les modifications aun iveau du fond d'œil, l'examen du liquide céphalo-rachidien et les perturbations apportées par la maladie telles que la chute progressive des chlorures, l'hyperalbuminose, l'hyperleucocytose et la présence de bacilles de Koch à l'examen direct, la question du diagnostic différentiel ne se pose même pas et le malade qui se présente en cet état est aussitôt mis au traitement intra-rachidien Comme le fait remarquer EXBRAYAT dans sa thèse « on regrette même souvent de pouvoir agir avec autant d'assurance parce que, habituellement, la méningite existe depuis 10 à 15 jours lorsque le problème diagnostique se trouve simplifié à ce point ».

Mais la difficulté survient lorsque la clinique nous alerte par un des signes que nous avons décrits plus haut et que l'examen du liquide céphalo-rachidien ne décèle pas encore la présence de bacilles.

Un problème de diagnostic différentiel parfois délicat se pose. Nous nous bornerons à en tracer les grandes lignes en insistant sur quelques points particuliers qui ont retenu notre attention clinique.

I. - *Les syndromes d'hypertension crânienne.*

La fréquence avec laquelle on relève au début de la méningite tuberculeuse un syndrome d'hypertension crâ-

nienne peut dans certains cas aiguiller faussement le diagnostic. Certes on est autorisé à soupçonner une *tumeur* ou un *abcès du cerveau*, surtout lorsqu'une paralysie, complication précoce de la méningite tuberculeuse, est notée dès le début et coexiste avec un œdème papillaire. La difficulté provient surtout ici de l'opportunité de la ponction lombaire qu'il peut être extrêmement dangereux de pratiquer chez ces malades. On pourrait dans le doute avoir recours à la ponction ventriculaire. Dans le cas de l'abcès, en outre, la formule sanguine pourrait nous révéler une hyperleucocytose avec polynucléose. En fait, l'existence des signes méningés même discrets nous paraît autoriser une ponction sous-occipitale prudente sur le malade couché, suivie à la moindre alerte de la mise en position tête basse et de l'injection de sérum hypertonique glucosé à haute dose. Nous avons enregistré fréquemment des accidents d'allure bulbaire à la suite de ponctions effectuées au début de la méningite tuberculeuse, mais ils ont toujours, quelle qu'en soit la gravité immédiate apparente, cédé par le seul traitement médical. D'autre part, il est bien certain que la radiographie pulmonaire systématique apporte un certain appoint au diagnostic dans des éventualités semblables et que la présence de lésions même minimes ou la mise en évidence de tout autre foyer bacillaire constituera un sérieux argument en faveur d'un processus de méningo-encéphalite tuberculeuse.

II. - *Les méningites à liquide clair non tuberculeuses.*

Mais, même en présence d'un syndrome méningé avec liquide clair et réaction albumino-cytologique, il faut encore éliminer la *méningite ourlienne*, la *méningte de l'encéphalite épidémique*, la *méningite de la poliomyélite* ; mais ces méningites s'accompagnent le plus souvent de signes inhérents à la maladie et leur discussion semble ne revêtir que peu d'intérêt.

Plus intéressantes nous paraissent être les *méningites spirochétosiques* survenant en dehors de toute détermination hépato-rénale et pour lesquelles, en l'absence de contexte épidémique, seul le séro-diagnostic apportera ultérieurement la certitude diagnostique.

Dans tous ces cas de méningite à liquide clair, la chlorurachie fournira l'élément capital du diagnostic différentiel. Il est cependant trois cas où la difficulté du diagnostic a été accrue du fait de la constatation d'hypochlorurachie en dehors de toute tuberculose.

1° *la méningite syphilitique :*

Dans une communication récente, MM. J. Tapie, Gadrat et Monnier rapportent une observation concernant un malade d'une quarantaine d'années, hospitalisé dans le service pour un syndrome méningé typique avec hémiplégie droite, et un état de coma. Bien que chez ce malade la cuti-réaction ait été négative et que l'examen radiologique des poumons n'ait révélé aucune trace de primo-infection, une ponction lombaire, pratiquée dès l'entrée, ramène un liquide clair, hypertendu, contenant 0 gr. 70 d'albumine, 178 éléments dont 90 % de lymphocytes et 6 gr. 75 de chlorures. A l'examen direct pas de bacilles de Koch. En présence de ce syndrome clinique et biologique, on pense à une méningo-encéphalite tuberculeuse et le traitement antibiotique est institué le jour même à raison de 2 gr. par jour par voie générale et 5 cgr. par voie lombaire.

Ce malade ne présentant aucun stigmate de syphilis, le diagnostic ne put être révisé que quelques jours plus tard, lorsque parvinrent les résultats d'une réaction de Wasserman qui s'avéra très fortement positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, tandis que le virage tuberculinique ne s'effectuait pas et que l'image radiologique restait toujours absolument normale.

Cependant, chez un de nos malades, ancien bacillaire hospitalisé pour syndrome méningé, la difficulté s'est en-

core accrue du fait qu'il présentait une réaciton de Wasserman fortement positive dans le sang. Aussi, la chute de la chlorurachie pouvait-elle faire l'objet d'une double discussion. Mais les contextes clinique, biologique, radiologique (ce malade présentait en effet de grosses lésions pulmonaires excavées) nous firent opter pour l'étiologie tuberculeuse. L'évolution sous l'influence du traitement général et local par la streptomycine a d'ailleurs pleinement confirmé cette hypothèse.

2° *le typhus murin :*

Nous avons eu l'occasion d'examiner dans le Service un malade atteint de typhus murin avec réaction méningée clinique et biologique et adressé comme suspect de méningite tuberculeuse en vue d'un traitement par la streptomycine. La forme méningée des Rickettziozes peut en effet simuler la méningite tuberculeuse, tant du point de vue clinique que liquidien. Mais chez notre malade, le diagnostic a pu être rapidement révisé en raison de la réascension rapide de la chlorurachie, du contexte épidémiologique et de la réaction de Weil-Félix qui s'est avérée positive.

3° *les neuro-brucelloses :*

Une autre observation récente nous a montré que les neuro-brucelloses posent un diagnostic différentiel des plus délicats en raison de leur extrême ressemblance clinique et biologique avec la localisation méningée tuberculeuse. Et le test le plus précieux du diagnostic en dehors bien entendu de toute confirmation bactériologique, l'hypochlorurachie, ne possède ici aucune valeur car elle persiste encore très longtemps après le début. La difficulté est encore accrue par la possibilité de manifestations extra-méningées communes aux brucelloses et à la tuberculose telles que mal de Pott ou syndrome de Froin. Aussi n'affirmerons-nous le diagnostic de neuro-brucellose qu'en

présence d'une cuti-réaction à la mélitine positive et en l'absence de tout signe pouvant faire soupçonner une étiologie tuberculeuse. Et nous exigerons en particulier une radiographie pulmonaire absolument normale.

Malgré cette dernière exception, l'hypochlorurachie conserve donc sa grande valeur séméiologique à condition de tenir compte beaucoup plus de la chute progressive du taux des chlorures que de sa valeur absolue.

4° *Méningites lymphocytaires :*

Dans ces méningites lymphocytaires, l'absence de tout contexte clinique, biologique ou radiologique de tuberculose, rend en général le diagnostic possible.

Mais, lorsque l'existence d'un terrain bacillaire ne fait aucun doute, faut-il interpréter comme méningite tuberculeuse authentique toute réaction méningée clinique ou même toute perturbation liquidienne témoignant d'une irritation arachnoïdienne ?

Nos avons eu l'occasion d'enregistrer dans le service une observation très troublante à cet égard et dont nous rapportons le résumé :

Mlle L..., âgée de 18 ans, est adressée le 4 août 1949 dans le Service par le professeur Gadrat en raison d'un syndrôme méningé suspect datant de 5 jours et apparu 3 mois après une primo-infection tuberculeuse.

L'examen clinique montre des signes méningés nets, une paralysie de la sixième paire droite. La malade a conservé d'ailleurs une certaine diplopie, le cliché pulmonaire révèle simplement ue accentuation de la trame, la cuti-réaction est positive. La ponction lombaire montre une pression légèrement augmentée, le liquide céphalo-rachidien clair, contient 48 lymphocytes, 1 gr. 40 d'albumine, 7 gr. 19 de chlorures, mais il n'y a pas de bacilles de Koch visibles à l'examen direct. Un ensemencement sur milieu de Lowenstein restera d'ailleurs stérile.

En raison des antécédents tuberculeux, un traitement général par la streptomycine est aussitôt entrepris ; 1 gr. 50 par jour et 3 injections intra-rachidiennes sont pratiquées les 4, 6 et 9 août. Dans ces conditions : chute spectaculaire de la température, disparition de tout signe méningé ; la malade

se lève, veut reprendre une vie normale et se refuse à prolonger son séjour à l'hôpital. Le traitement général est seul poursuivi pendant un mois. Une ponction de contrôle, le 1er septembre, montre un liquide normal. Elle est revue, par la suite, tous les trois mois et, aujourd'hui, sa guérison est toujours stable.

L'absence de tout critère étiologique certain, ensemencement et inoculation, la rapidité extrême de la guérison clinique et biologique, la solidité de la guérison, malgré un traitement général de très courte durée et une thérapeutique locale pratiquement inexistante, nous font douter du caractère tuberculeux de cette méningite clinique et biologique et nous pousse à porter le diagnostic de méningite lymphocytaire bénigne au décours d'une primo-infection tuberculeuse.

III. - *Les réactions méningées au cours de la tuberculose.*

De tels faits doivent néanmoins rester l'exception et toute réaction méningée discrète survenant dans un climat de tuberculose pose la question angoissante de savoir si l'on ne se trouve pas en présence du stade le plus précoce de l'évolution d'une méningo-encéphalite tuberculeuse authentique. Le problème des méningites tuberculeuses curables avait déjà préoccupé les anciens auteurs ; il se pose aujourd'hui avec une brûlante actualité en raison de la nécessité d'entreprendre la streptomycinothérapie au tout début de l'évolution de la méningite tuberculeuse.

Debré, E. Bernard, Fouquet se sont particulièrement attachés à cette question et distinguent volontiers trois ordres de faits :

1° *réactions méningées discrètes au cours de primo-infections :*

Malgré l'absence des signes physiques d'irritation méningée, une température persistante, des céphalées, des

vomissements, ont conduit à pratiquer une ponction lombaire. Dans quelques cas le liquide recueilli présentait une légère réaction lymphocytaire et albumineuse. L'évolution s'est faite le plus souvent vers la méningo-encéphalite la plus typique, exceptionnellement vers une forme nouvelle d'allure bénigne et dont la guérison a été anormalement rapide, en l'absence d'une thérapeutique locale.

2° La fréquence de la participation méningo-encéphalique au cours des *miliaires*, la notion d'une atteinte anatomique, de modifications biologiques, pouvant précéder les signes cliniques proprement méningo-encéphaliques, a conduit à des vérifications liquidiennes systématiques.

Ici, les auteurs ont noté des réactions lymphocytaires et d'hyper-albuminose beaucoup plus importantes et l'évolution s'est faite dans tous les cas, quel que soit le stade évolutif de la miliaire, vers la méningo-encéphalite la plus redoutable.

Ces auteurs posent donc le problème de savoir si ces réactions méningées discrètes au cours d'une primo-infection ou au cours d'une miliaire ne constituent pas en règle générale des formes initiales de la méningite tuberculeuse.

En pratique nous pensons, avec notre Maître, M. le Professeur TAPIE, qu'on ne saurait parler de méningite tuberculeuse tant que le liquide céphalo-rachidien est normal du point de vue cytologique, chimique et bactériologique. Il ne faut pas hésiter, au moindre soupçon clinique ou ophtalmologique, à pratiquer une vérification liquidienne chez les sujets atteints de primo-infection, de miliaire ou de toute autre détermination bacillaire.

a- si le liquide recueilli est *franchement anormal :* lymphocytose élevée, hyperalbuminose, même si le taux des chlorures est encore normal, même en l'absence de signes cliniques proprement méningo-encéphaliques, il convient de mettre en œuvre immédiatement la thérapeutique mixte, locale et générale, de la méningite tuberculeuse. On sera toujours à temps de réformer ultérieure-

ment ce diagnostic si le laboratoire n'apporte pas la preuve formelle de la bacillose et si le syndrome clinique s'éteint rapidement comme ce fut le cas chez la malade dont nous rapportons l'observation.

b) si le liquide recueilli est *rigoureusement normal*, nous considérons comme une erreur de mettre en œuvre le traitement intra-rachidien. Par contre, dans certains cas très suspects, il peut être prudent d'instaurer la streptomycinothérapie par voie générale. Dans ces conditions, il sera possible de répéter les vérifications liquidiennes. Comme E. BERNARD et ses collaborateurs, nous pensons en effet que la streptomycine, administrée par voie intramusculaire, ne serait pas susceptible de provoquer des modifications liquidiennes. Les ponctions lombaires répétées, peuvent entraîner une réaction albumino-cytologique dont il faudra tenir compte, mais un traitement local abusif déterminerait des réactions cliniques et biologiques telles qu'il deviendrait très difficile d'apprécier le début réel de la participation méningo-encéphalique.

Il est certes possible, comme DEBRÉ, FOUQUET et d'autres auteurs l'ont signalé, de mettre exceptionnellement en évidence des bacilles de Koch dans un liquide céphalo-rachidien par ailleurs normal. Ceci est bien conforme à l'hypothèse pathogénique moderne née des constatations anatomiques de RICH et MAC-CORDOCK d'après lesquelles la méningite tuberculeuse serait secondaire à l'ouverture dans les méninges de tubercules encéphaliques. Il se peut, comme le suggère E. BERNARD, que le tubercule qui est le premier en date détermine d'abord une irritation de la séreuse, une « réaction méningée », avant que sa rupture ne déclenche la méningite authentique.

c) La troisième éventualité d'interprétation la plus délicate est représentée par la constatation, en l'absence de tout signe classique, d'un liquide céphalo-rachidien *légèrement anormal :* lymphocytose légère, albuminose modérée.

Dans ces cas, l'étude rigoureuse des modifications liquidiennes et en particulier de la courbe des chlorures permettra d'adopter une attitude thérapeutique. Il vaut mieux bien entendu pêcher par excès de prudence que par défaut, mais, étant donné que la méningite tuberculeuse demande un traitement long, délicat, parfois pénible pour le malade, il est préférable de ne l'entreprendre qu'avec le maximum de garanties diagnostiques car il ne saurait être conduit à moitié.

DEUXIEME PARTIE

Les Formes évolutives des Méningo-Encéphalites Tuberculeuses traitées par la Streptomycine

Les remaniements considérables que la streptomycine a apportés à l'évolution de la méningite tuberculeuse, nous obligent à considérer à l'heure actuelle, sous un jour différent, les formes cliniques de cette maladie. Certes si le mode de début ne s'est pratiquement pas modifié, l'allure générale de l'affection, dès que l'antibiotique a été institué, diffère sensiblement de ce qu'elle était il y a encore bien peu d'années ; mais l'on conçoit bien que des modifications évolutives seront d'autant plus nettes que la streptomycine aura été administrée plus de bonne heure. Il en sera tout autrement chez les malades hospitalisés à un stade tardif, chez lesquels d'ailleurs l'amélioration, lorsqu'elle se dessine, n'en demeure pas moins incertaine et précaire.

Avant d'envisager les diverses modalités que peut revêtir la méningite traitée, nous avons cru bon de consacrer un chapitre au traitement, notre but étant simplement d'établir sa technique générale, nous réservant à l'occasion de cas spéciaux de revenir sur la posologie et le mode d'administration de l'antibiotique.

CHAPITRE PREMIER

LA CONDUITE DU TRAITEMENT

Il paraît aujourd'hui inutile d'insister sur la nécessité de centres spécialisés pour le traitement de la méningite tuberculeuse.

Le nombre important des ponctions intra-rachidiennes, la multiplicité des examens de laboratoire faits par des laboratines compétentes, la coopération constante de divers spécialistes, nous imposent en effet de grouper tous ces malades dans des Centres de Traitement seuls capables de mener à bien une thérapeutique aussi longue que délicate.

Les méthodes thérapeutiques actuelles ne sont pas encore codifiées et seule l'expérience peut nous montrer la valeur de telle ou telle technique.

Il semble cependant que l'on tende à abandonner à l'heure actuelle les cures discontinues de 20 à 40 gr. de streptomycine qui ne paraissent pas avoir donné de résultat assez satisfaisants et la majorité des auteurs s'accordent en effet à reconnaître que les améliorations les plus stables ne sont obtenues qu'avec des cures longues et continues. Néanmoins les doses prescrites et les techniques employées sont encore éminemment variables suivant les écoles et nous nous proposons, au cours des pages suivantes, d'exposer la conduite adoptée d'emblée au Centre de Streptomycinothérapie de Purpan, et à laquelle notre Maître, le Professeur TAPIE est demeuré fidèle.

Avant d'ouvrir ce chapitre, nous tenons cependant à préciser dès maintenant, que nous n'avons utilisé dans

nos injections intra-rachidiennes que de la streptomycine sous forme de « calcium chloride » complexe, réservant le sulfate de streptomycine et surtout la dihydrostreptomycine pour la voie générale intra-musculaire. Ce dernier produit, bien que moins toxique à dose égale, paraît localement moins bien toléré dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Voies d'introduction.

Notre intention est de n'étudier ici que la voie générale intra-musculaire et la voie locale intra-rachidienne, les autres modes d'administration auxquels nous avons eu parfois recours n'ayant été utilisés qu'assez rarement et à une période tardive. Aussi notre expérience en ce domaine s'avère-t-elle trop restreinte pour nous permettre d'en tirer des conclusions strictes. Nous préférons les exposer à l'occasion de cas particuliers dans lesquels leurs indications se sont avérées, sinon formelles du moins préférables à la technique courante.

— *La voie générale :*

La *voie intra-musculaire* constitue le traitement de fond qui, pour conserver toute sa valeur, doit satisfaire à certaines conditions. Il doit en effet être continu, de longue durée, mené jusqu'à la guérison clinique et biologique.

Ces conditions nous paraissent indiscutables, l'expérience nous ayant souvent montré qu'une thérapeutique générale suspendue trop précocément favorise incontestablement la rechute de la maladie.

Les doses utilisées se situent entre 1 gr. 50 et 2 gr. par 24 heures, que l'on répartit en 6 injections intra-musculaires soit toutes les 4 heures au cours de la journée de

manière à ce que la streptomycine demeure dans l'organisme à un taux à peu près constant mais ne doivent pas en règle générale dépasser ce chiffre. A cette prudence devons-nous, sans doute, la relative rareté et l'habituelle bénignité des accidents toxiques que nous avons observés.

Ces doses d'attaque seront diminuées par la suite, dès que les signes généraux, fonctionnels et biologiques auront atteint une certaine stabilité dans un délai qui s'échelonne généralement entre 2 et 4 mois, nous autorisant ainsi à ramener la posologie à 1 gr. 50 ou 1 gr. suivant les cas. De même nous pouvons alors réduire le nombre des injections à 4 puis à 3 par jour, mais, étant donné le cycle de la streptomycine dans l'organisme, nous sommes restés fidèles aux 6 injections quotidiennes pour la phase d'attaque comme d'ailleurs dans toute infection grave justiciable de cet antibiotique.

Mais sur quels critères nous baserons-nous pour suspendre définitivement le traitement ?

Il ne faut pas se contenter pour interrompre celui-ci des 4 ou 5 mois qui suffisent habituellement pour obtenir la guérison clinique et le nettoyage radiologique d'une miliaire pulmonaire par exemple. En effet, nous eûmes quelquefois l'occasion de nous repentir, au tout début de la streptomycinothérapie, en agissant de la sorte.

Aussi, à l'heure actuelle, poursuivons-nous longtemps encore dans des délais variant de 8 à 10 mois parfois davantage, les injections intra-musculaires bien après la disparition de tout syndrome clinique.

L'arrêt du traitement ne sera envisagé en effet qu'en présence d'un état général absolument satisfaisant. Nous exigerons en particulier une apyrexie complète depuis au moins 4 mois, avec une reprise de poids régulièrement progressive et chez la femme un cycle menstruel normal en abondance et en durée. Les signes fonctionnels et physiques méningo-encéphaliques devront avoir entièrement disparu.

L'examen du F.O. ne devra dévoiler aucune image pathologique. A ce moment seulement nous pratiquerons un contrôle rachidien et c'est, en dernière analyse, la composition cytochimique du liquide céphalo-rachidien qui décidera de la conduite à tenir. Les chlorures devront avoir atteint leur taux physiologique en même temps que les cellules et l'albumine, non influencés par les injections intra-rachidiennes, seront revenus à leur taux normal.

Dès lors la streptomycine ne sera plus administrée et notre malade considéré en état de « guérison actuelle ».

— *La voie intra-rachidienne :*

Deux voies principales s'offrent à nous pour apporter l'antibiotique au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, la voie lombaire et la voie sous-occipitale.

Dans les premiers temps, nous n'utilisâmes que la première, mais divers contrôles pratiqués à l'aide de ponctions étagées, après injection nous ayant montré que la majeure partie de la streptomycine administrée ainsi s'accumulait au niveau des culs de sac inférieurs, nous lui préférâmes, par la suite, la *voie sous-occipitale* que nous avons utilisée de façon systématique. Cette dernière a en effet l'avantage d'apporter le produit directement au niveau du carrefour des voies de circulation du liquide céphalo-rachidien. Elle permet aussi bien la mesure des pressions et l'appréciation de la perméabilité par la manœuvre de Queckenstedt, elle est souvent mieux tolérée par le malade.

Nous pratiquons les injections en diluant la solution d'antibiotique dans 3 centimètres cubes environ de liquide céphalo-rachidien aspiré à la seringue et en réinjectant le tout très lentement afin d'éviter les brassages importants et les grosses soustractions de liquide qui peuvent, dans certains cas, être mal supportés.

Quant au danger que certains auteurs ont attribué à cette méthode, il ne nous a pas paru assez sérieux pour

la repousser systématiquement à condition cependant de prendre toutes les précautions nécessaires au moindre signe de souffrance bulbaire : position couchée, tête basse, injection lente de sérum hypertonique glucosé magnésié.

La dose que nous utilisons a été fixée à 5 centigrammes dilués dans 3 cc. de sérum physiologique tiède. Cette dose, tout en conservant une activité thérapeutique nettement suffisante, nous semble diminuer les risques d'irritabilité au niveau des méninges que font courir les concentrations plus élevées.

Ces injections doivent être commencées dès la mise en œuvre du traitement général et poursuivies quotidiennement pendant les 5 à 6 premiers jours, après quoi le rythme sera progressivement espacé, d'abord tous les 2 ou 3 jours puis 2 fois par semaine. Elles ne pourront être suspendues que lorsque le taux des chlorures avoisinera la normale, se maintenant après plusieurs examens entre 6 gr. 80 et 7 gr., même si le taux de l'albumine est encore élevé et la cytose encore importante.

Basée sur ces principes, la durée du traitement rachidien a été en moyenne, pour nos malades actuellement guéris, de 2 à 4 mois. Si l'on veut schématiser la conduite du traitement, on peut en distinguer deux étapes.

— *le traitement d'attaque* d'une durée moyenne de 3 mois qui nécessite l'association de la voie générale, à la dose maximum de 2 gr. par 24 heures, à la voie locale à raison de 5 centigrammes par jour en espaçant le rythme par la suite lorsque la courbe des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien est devenue régulièrement ascendante et en interrompant les injections locales lorsque deux ponctions successives ont montré un chiffre égal ou supérieur à 7 gr.

— *le traitement d'entretien* qui consiste dans la seule continuation de la streptomycine par voie générale en diminuant les doses quotidiennes si toutefois l'état du malade nous y autorise, ce qui contribuera par la même occa-

sion à diminuer le risque d'accidents dûs à la streptomycinothérapie.

— *l'arrêt* ne sera autorisé qu'en l'absence de tout signe clinique et biologique après une longue période de stabilisation de 4 à 5 mois, ce qui fait pour la plupart de nos malades guéris une durée de traitement de 8 à 10 mois environ. La ponction de contrôle doit alors donner issue à un liquide céphalo-rachidien rigoureusement normal.

Ce n'est là évidemment qu'un tableau général de la conduite thérapeutique et il est certain que l'on doit compter avec les caractères individuels, de sensibilité ou de résistance de chaque malade. C'est ainsi que l'on pourra observer une amélioration très lente chez certains, rapide au contraire chez d'autres, mais dans tous les cas il vaut mieux poursuivre longtemps un traitement que de l'interrompre trop précocément, l'expérience nous ayant fait la preuve de la fréquence et de la gravité des rechutes dans ce dernier cas.

CHAPITRE II

LES FORMES CLINIQUES DES MENINGITES TUBERCULEUSES TRAITEES PAR LA STREPTOMYCINE

Si la méningite tuberculeuse pouvait se manifester autrefois sous des aspects cliniques relativement variés, il n'en demeurait pas moins que les délais de terminaison lui imposaient une certaine uniformité. A l'heure actuelle il est à peu près impossible de prévoir l'évolution de la maladie et l'incertitude qui pèse sur son pronostic et qui peut durer de très longs mois constitue un douloureux problème.

L'affection en effet se présente aujourd'hui sous une infinité de formes dues à l'action de la streptomycine qui a bouleversé les règles chronologiques précédemment admises, mais qu'il est cependant nécessaire de réunir, dans des cadres bien limités, si l'on veut tirer de leur étude une conclusion pratique.

I. - Les formes rapidement mortelles.

Nous avons groupé ici 29 de nos malades qui sont décédés à la suite d'une évolution d'une seule tenue, que le décès soit survenu presque immédiatement, après un délai variant de 5 à 25 jours, sans que la streptomycine ait paru amener de modification sensible.

Il semble qu'il y ait ici deux éventualités à considérer, suivant que le malade a été hospitalisé au stade ultime de l'évolution de la méningite ou que nous nous trouvions en présence de méningites à évolution accélérée.

1) *Les méningites arrivées au stade ultime de leur évolution :*

Vingt-quatre de nos observations trouvent leur place dans ce mode évolutif. Ces malades nous furent adressés alors que les premiers signes s'étaient déjà manifestés cliniquement depuis un certain temps, dans un délai s'échelonnant entre 10 et 25 jours. A leur entrée dans le service tous présentaient un état extrêmement grave, avec un tableau clinique toujours au complet : des signes méningés nets, typiques, avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski, troubles réflexes très importants pour la plupart. On retrouve dans tous les cas des manifestations encéphaliques à des degrés divers mais toujours faciles à mettre en évidence depuis la simple obnubilation jusqu'au coma complet. La fièvre, dans quelques cas aux environs de 38°, atteint le plus souvent 39°-39°5. Les signes généraux : amaigrissement, asthénie, sont nets. Les signes fonctionnels, quoique parfois incomplets, existent toujours. L'examen radiologique systématique, s'il s'avère dans quelques cas négatif, montre le plus souvent de grosses lésions pulmonaires évolutives : images cavitaires, quelquefois une opacité des régions inférieures correspondant à un épanchement pleural ou à une séquelle de pleurésie. Le fond d'œil, normal seulement chez deux de ces malades, révèle le plus souvent l'existence d'une hypertension crânienne depuis le simple flou papillaire jusqu'à la grosse stase bilatérale. L'analyse du liquide céphalo-rachidien nous a confirmé dans tous les cas, sans une seule exception, le degré tardif d'évolution en nous révélant d'énormes perturbations dans sa composition cytochimique. En effet, l'albuminose, à l'exception de 5 cas où elle se main-

tient entre 1 gr. et 1 gr. 50, était toujours supérieure à 2 gr., atteignant même chez un malade une valeur exceptionnelle de 4 gr. 80. De son côté, la réaction cytologique, 3 fois seulement inférieure à 100 éléments, se manifeste dans la majorité des cas avec des taux dépassant 150 et 200 cellules au mm^3. Quant aux chlorures, s'ils atteignent chez deux malades la valeur respective de 6 gr. 58 et 6 gr. 64, dans tous les autres cas leur taux est inférieur à 6 gr. 50 et même à 6 gr. pour 9 observations. Enfin, l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien, qui n'a pu être pratiqué que pour 10 malades, a montré chaque fois, soit à l'examen direct (7 cas), soit après culture sur milieu de Lowenstein, la présence de très nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants.

Dès leur entrée au Centre de Streptomycinothérapie ces malades, dont cinq avaient déjà reçu à l'extérieur du service un traitement antibiotique par voie générale pour une miliaire pulmonaire, furent immédiatement mis en traitement par voie générale et locale à des doses respectives s'étalant entre 1 gr. et 2 gr. par 24 heures par la première et 5 centigrammes par la seconde. Malgré cela huit malades décédèrent dans les trois premiers jours qui suivirent. Dix autres survécurent durant 5 à 12 jours sans qu'ait même apparu une ébauche d'amélioration. Chez les autres, le décès survint au bout de 15 à 25 jours, après une aggravation progressive, à l'exception d'un seul qui parût présenter un léger progrès il est vrai très passager.

Ne pouvant faire état ici de la totalité de nos observations, nous voudrions cependant présenter deux cas qui nous ont paru particulièrement intéressants et qui illustrent bien ce que nous venons d'exposer.

OBSERVATION N° 37

L... (Marcel), 70 ans, méningite apparaissant 2 ans après une hémoptysie révélatrice d'une tuberculose pulmonaire à forme cavitaire à prédominance droite avec expectoration bacillifère, traitée et stabilisée médicalement.

Les antécédents familiaux de ce malade sont extrêmement chargés : 1 frère décédé tuberculeux, 2 enfants présentant une bacillose pulmonaire à forme hémoptoïque, lésions moins graves chez sa conjointe.

Le 30 avril 1948, survient brusquement un syndrôme grippal avec frissons, élévation progressive de la température, asthénie, état qui ne fait que s'aggraver jusqu'au 8 mai où s'établissent quelques troubles de la mémoire. Les jours suivants, s'installe un syndrôme confusionnel. Le professeur Planques, appelé en consultation, diagnostique une méningite bacillaire et adresse le malade au Centre de Streptomycinothérapie où il est admis le 15 mai.

A l'entrée dans le service, l'état général est très atteint : amaigrissement important depuis 15 jours, anorexie totale ; la température est aux environs de 38°. Il n'y a pas de vomissements, le malade, inconscient, ne se plaint pas de céphalées. Les signes méningés sont nets : raideur de la nuque et du rachis, signes de Kernig et de Brudzinski ; les manifestations encéphaliques marquées : torpeur, somnolence avoisinant le subcoma. Les réflexes rotuliens et achiléens sont abolis. On retrouve un signe de Babinski. Au niveau des nerfs crâniens on relève une légère parésie du VI droit. Enfin, il existe un relâchement sphinctérien avec incontinence d'urines.

L'examen pulmonaire confirme la présence de lésions cavitaires anciennes localisées au niveau de la région sous-claviculaire droite.

Une ponction lombaire, pratiquée d'urgence, ramène un liquide clair, hypertendu, contenant : 95 cellules, dont 90 % de lymphocytes, 2 gr. 60 d'albumine et un taux de chlorures égal à 5 gr. 70.

Le traitement est aussitôt institué à raison de :

— 1 gramme par jour par voie générale intra-musculaire réparti en 6 injections toutes les 4 heures ;

— 0 gr. 05 par voie lombaire, à raison d'une ponction lombaire tous les 2 jours, pendant 6 jours.

Malgré cela, la température ne descend pas et oscille entre 38° et 38°5. Le malade reste subcomateux.

Le 21 mai s'installe une hémiplégie gauche accompagnée

d'une hémiparésie faciale du côté droit. En outre, ce même jour, apparaissent une atteinte du VII droit, du IX et du XII, ainsi qu'un hoquet tenace. Le 24 mai, survient une éruption maculaire rouge, s'effaçant à la pression et une escharre sacrée, s'infectant rapidement. L'état général ne fait que s'aggraver. Malgré un traitement pénicilliné, à raison de 500.000 unités/jour, avec injection de 500 cc. de sérum glucosé par jour.

Cependant la température monte régulièrement jusqu'au 4 juin où elle atteint 39°. Dans la nuit du 4 au 5 juin, le malade présente une syncope qui l'emportera.

Il aura reçu pendant son séjour :

— 13 gr. 50 de streptomycine par voie générale et 0 gr. 15 par voie lombaire.

Chez ce malade âgé, porteur de lésions pulmonaires anciennes et excavées, arrivé au dernier stade, l'antibiotique paraît bien n'avoir en rien influencé l'évolution rapide de cette méningite tuberculeuse terminale.

OBSERVATION N° 52

H... (Albert), 45 ans, de nationalité polonaise. Engagé dans l'Armée Anders, a présenté, en 1945, un infiltrat sous-claviculaire gauche en voie d'excavation. Un pneumothorax artificiel, institué en juillet 1946, a dû être abandonné par suite de l'apparition d'un épanchement pleural. A séjourné ensuite, du 7 décembre 1946 au 14 décembre 1948 dans un hôpital anglais, pour sa tuberculose cavitaire gauche.

Le début de sa méningite, qui ne peut être exactement précisé, semble remonter à une quinzaine de jours avant son admission dans le service.

A l'entrée, le 17 février 1949, le malade pâle, amaigri, présente une photophobie intense. La température est à 38°5. Les signes méningés sont nets : raideur de la nuque, ébauche de Kernig, attitude en chien de fusil. Le trépied méningitique est au complet. Les signes encéphalitiques, très marqués, se manifestent par le l'agitation, de la logorrhée, une confusion mentale extrême.

Les réflexes sont sensiblement normaux, mais le malade est en rétention d'urines.

La radiographie pulmonaire montre 2 géodes sous-claviculaires gauche et une sclérose diffuse bilatérale. La cuti-

réaction est positive. Au fond d'œil on découvre un flou bilatéral.

Une ponction lombaire ramène un liquide clair, hyperalbumineux : 3 gr. 60, contenant 120 cellules, dont 60 % de lymphocytes et un taux de chlorures à 6 gr. 07 ; l'examen direct du culot de centrifugation montre la présence d'un bacille acido-alcoolo-résistant, résultat qui sera confirmé par la suite par la culture sur milieu de Lowenstein où pousseront de nombreuses colonies.

La mise en œuvre du traitement est immédiate à raison de :

— 2 grammes de streptomycine par 24 heures par voie intramusculaire, en 6 injections et

— 0 gr. 05 par voie intra-rachidienne sous-occipitale à raison d'une injection par jour.

Dès le lendemain, le malade sombre dans un état semi-comateux dont il ne sortira plus. La température, d'une instabilité extrême, oscille entre 36°2 et 39°, tandis que le pouls s'accélère régulièrement.

La raideur méningée devient de plus en plus marquée, rendant les injections sous-occipitales impossibles après 2 ponctions. On devra alors avoir recours à la voie sphénoïdale. Le malade ne se nourrissant pas, on lui administre du sérum hypertonique par voie intra-veineuse et physiologique glucosé intra-rectal. Nulle amélioration ne se dessine. L'état ne cesse au contraire de s'aggraver et le décès survient en hydrocéphalie le 26 février 1949.

Le malade a reçu, durant son hospitalisation, 17 gr. 05 de streptomycine par voie générale et 0 gr. 20 par voie intra-rachidienne en 4 injections, dont 2 sous-occipitales et 2 sphénoïdales.

La veille de sa mort, on a pratiqué, en même temps qu'une ponction sphénoïdale, une ponction lombaire en vue de comparer les caractères liquidiens à ces 2 niveaux. On a ainsi découvert un taux respectif d'albumine égal à 6 gr. 50 et 2 gr. 80, ce qui semble traduire l'existence d'un cloisonnement méningé.

Ainsi, dans cette seconde observation, la streptomycine est restée sans action, ce qui permet de souligner encore une fois la nécessité d'une mise en œuvre thérapeutique précoce, donc d'un diagnostic précoce.

2) *Les méningites à évolution accélérée :*

Ces méningites, dont l'évolution semble brûler les étapes, ne représentent heureusement qu'un pourcentage relativement restreint par rapport aux formes habituelles : 5 cas sur nos 84 observations.

Elles revêtent une forme extrêmement grave devant laquelle le praticien se trouve quasiment désarmé et ne peut assister qu'impuissant à leur évolution fatale. C'est ainsi que chez ces cinq malades dont les délais d'admission n'excédèrent jamais 5 jours depuis le début clinique de la localisation méningée, la streptomycine, instituée pourtant relativement tôt, demeura sans effet et le décès survint dans tous les cas avant 25 jours.

L'observation suivante est un exemple typique de ces formes particulières.

OBSERVATION N° 5

M... (Christiane), 7 ans, est hospitalisée au Centre de Streptomycinothérapie le 20 décembre 1947, sur les conseils du professeur Tapie, pour une laryngite tuberculeuse.

Peu après le décès de sa mère, dû à la même affection, la jeune malade présente, au mois de février 1947, les signes d'une primo-infection, confirmée par les examens cliniques, radiologiques et biologiques à laquelle fait suite, après une assez longue période de stabilisation, une laryngite tuberculeuse ulcéro-infiltrante à localisation épiglottique, s'accompagnant d'adénopathie de la chaîne jugulaire avec périadénite importante et tendance à la dissémination parenchymateuse pulmonaire nécessitant son hospitalisation le 20 décembre 1947. Elle reçoit à cette occasion 20 grammes de streptomycine par voie générale et 0 gr. 20 en 4 séances d'aérosols qui amènent une grosse amélioration permettant la sortie de l'hôpital, le 25 janvier 1948.

Elle entre une seconde fois dans le service le 9 avril pour une cure de consolidation de 15 grammes d'antibiotique après laquelle il ne reste plus que des lésions d'aspect cicatriciel au niveau de l'épiglotte. Cependant, la persistance d'une adénopathie cervicale nécessite un nauveau séjour dans le service, au mois de novembre 1948, où elle reçoi

15 grammes de streptomycine ; les lésions considérablement améliorées, demeurent stationnaires jusqu'au mois de mars 1949, moment où survient une reprise évolutive s'accompagnant, cette fois, d'une miliaire pulmonaire.

Au cours d'une quatrième cure de 75 grammes de streptomycine, on note, au point de vue laryngé, la disparition complète de l'infiltration de l'épiglotte et des arythénoïdes, cependant que persiste, malgré une régression importante, l'adénopathie cervicale gauche ; au point de vue pulmonaire, le nettoyage radiologique est très net, mais encore imparfait.

Au mois de juillet 1949, les signes généraux reprennent ; les phénomènes laryngés réapparaissent ; les examens cliniques et radiologiques permettent de diagnostiquer une tuberculose hypertrophique du cœcum. On reprend alors l'antibiotique que l'on associe au para-amino-salicylique. Au début du mois de septembre, bien que l'on note une régression considérable de la tumeur caecale, l'état général ne fait que s'aggraver et un cliché pumonaire,p ratiqué le 4 septembre, montre une reprise de la miliaire.

Le 2 novembre, à 23 heures, survient brutalement, sans signes précurseurs, une perte de conscience, avec crises comitiales, d'abord généralisées, puis localisées aux membres supérieurs, en même temps qu'apparaît un nystamus spontané et du trismus. Le pouls, très accéléré, est à 180. La jeune malade est aussitôt placée en position tête basse, tandis que l'on pratique une injection intra-veineuse de sérum hypertonique et que l'on administre des tonicardiaques toutes les 1/2 heures.

Dès le lendemain, elle redevient consciente, répond aux questions, mais reste à demi-somnolente. Son état ne permettant pas encore une ponction sous-occipitale de contrôle, celle-ci ne sera pratiquée que le 5 novembre. L'examen du liquide céphalo-rachidien recueilli, va confirmer la participation méningée en montrant un taux de chlorures à 6 gr. 70, 0 gr. 65 d'albumine et 1,2 cellules. On associe dès ce moment au traitement général, le traitement local, suivant la technique habituelle. L'examen du fond d'œil montre une papille congestionnée à bords un peu flous et à prédominance droite. Cependant, l'état général reste stationnaire, sans amélioration, tandis qu'au niveau du liquide céphalo-rachidien, les chlorures ne cessent de baisser.

A partir du 18 novembre, se manifeste un légère surdité, surtout marquée à gauche, cependant que reprennent progressivement les signes encéphaliques et cet état ne fera que s'aggraver jusqu'au 26 novembre, date du décès.

Elle a reçu au total :

— 244 grammes de streptomycine par voie intra-musculaire ;
— 0 gr. 125 par voie intra-rachidienne sous-occipitale ;
— 235 grammes de para-amino-salicylique par voie buccale.

En résumé : Méningite tuberculeuse terminale survenue chez une fillette de 9 ans, 3 ans après le début d'une tuberculose hématogène à évolution accélérée, malgré une thérapeutique antibiotique intensive.

Quelles raisons peut-on invoquer pour expliquer cette évolution extrêmement rapide et qui semble irrémédiablement fatale ?

Il est certain que l'on doit faire intervenir ici divers facteurs en rapport avec le germe, l'antibiotique et l'individu même.

Il serait en effet séduisant de metre en cause une *virulence particulière du bacille* qui se dissémine très rapidement dans l'organisme en sidérant d'emblée tous les processus naturels de défense.

Mais l'on remarque que certaines dec es formes presque foudroyantes surviennent chez des individus qui ont été précédemment traités par la streptomycine ; ce fut d'ailleurs le cas pour deux de nos malades, et l'on doit donc envisager la possibilité d'une *streptomycinorésistance*. Si la plupart des auteurs ont pu recueillir des souches de bacilles humains primitivement résistantes in vitro, il n'en reste pas moins que ces dernières sont encore rares, de l'ordre de 3 à 4 % environ. Par contre la résistance acquise est beaucoup plus fréquente. YOUMANS et ses collaborateurs en effet dès 1947, après avoir noté que la plupart de leurs souches, provenant de crachats frais, avaient une sensibilité de moins d'une unité par cm^3, trouvent après un traitement prolongé des résistances supérieures à 1000 unités par cm^3. YOUMANS et KARLSON ont montré la même année que les cultures, isolées de l'urine et sensibles à 0,39 microgrammes par cm^3 au 34^{me} jour de traitement, ont pu résister 12 jours plus tard à 2.500 microgrammes par cm^3.

KARLSON et FELDMAN (1947) prélevèrent chez des malades des souches insensibles à 200 microgrammes par cm^3 et qui n'ont pas été modifiées par des passages répétés chez des cobayes.

Enfin, FISHER, en 1948, a retrouvé dans le cas de cinq souches de bacille de Koch, une résistance persistant 6 mois après son apparition. Parfois même, la résistance s'installe définitivement ce qui pose un problème extrêmement angoissant quant à la transmission de ces germes qui ne sont plus sensibles à l'antibiotique.

Mais il est un fait, en apparence très troublant, observé en particulier par MM. BARIETY, VITTOZ et FLURIN concernant la possibilité de streptomycinorésistance dissociée. Ces auteurs rapportent l'observation d'un homme de 21 ans, présentant deux localisations tuberculeuses une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale et une méningite. Cette dernière ayant provoqué le décès au bout de 5 mois de traitement et après une amélioration temporaire, une étude de la streptomycinorésistance permit de découvrir une grosse dissociation dans la sensibilité à l'antibiotique des germes recueillis : celle du germe rachidien était normale : 2 u/cc, celle du germe pulmonaire supérieur à 1000 u/cc. Or, la mort fut due au germe méningé, le plus sensible à l'antibiotique. C'est là un fait en apparence paradoxal que nous pûmes observer chez plusieurs de nos méningitiques. Une fois seulement le germe prélevé dans le liquide céphalo-rachidien s'avéra résistant à l'antibiotique. Il s'agissait d'une rechute tardive chez un malade resté porteur d'une lésion pulmonaire dans l'intervalle de sa guérison.

Comment expliquer cette dissociation de la streptomycinorésistance chez un même sujet ?

DELAUDE (thèse 1950) remarque que les souches résistantes se développeraient dans des lésions anciennes, telles que cavernes pulmonaires par exemple, au sein desquelles la concentration de streptomycine serait extrêmement faible en raison du caséum endocavitaire qui inacti-

verait partiellement l'antibiotique, favorisant ainsi la streptomycinorésistance au niveau de ces lésions. Ce fait d'ailleurs se trouve confirmé par l'habituelle rareté des souches résistantes au cours des miliaires pulmonaires, lésions situées au sein d'un parenchyme bien vascularisé.

Le même phénomène s'explique facilement au niveau des méninges. En effet, tous les auteurs s'accordent actuellement à reconnaître que les méninges, en raison d'un phénomène qui pour certains revêt un gros intérêt diagnostique, laissent filtrer la streptomycine injectée par voie générale, dès l'apparition des premiers signes de localisation méningée, à un taux nettement bactériostatique alors que dans des conditions normales, l'antibiotique ne diffuse que très peu au niveau de ces espaces et en quantité non appréciable.

En outre, l'apport local renforce cette action bactériostatique qui serait pour une grande part dans la non apparition d'une streptomycinorésistance.

La constatation de ces faits nous incite donc à ne considérer que comme exceptionnel le rôle de la streptomycinorésistance des germes rachidiens, dans les échecs de la thérapeutique au cours de méningites tuberculeuses.

Il semblerait dès lors plus probable, ce qui est une théorie chère à notre Maître, M. le Professeur TAPIE, d'invoquer dans leur interprétation soit l'apparition d'un cloisonnement empêchant l'antibiotique d'atteindre le foyer infectieux, soit encore la rupture de tubercules cérébraux, lésions qui siègent dans un parenchyme où la streptomycine ne pénètre pas ou se trouve inactivée, qui sont autant de facteurs, pouvant expliquer la rareté des bacilles streptomycinorésistants dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Dans deux cas cependant on ne retrouve pas de streptomycinothérapie antérieure et malgré cela l'évolution ne fut en rien modifiée par l'antibiotique. Peut-être avions-nous affaire à une de ces souches résistantes, extrêmement rares ; il semble toutefois plus raisonnable de

faire intervenir, soit la possibilité d'un contage massif, soit une déficience particulière du terrain, la tuberculose ayant pris chez eux, dès le début, une allure rapidement évolutive.

Enfin, sur le plan anatomo-clinique, il faut noter que tous ces malades présentèrent des signes encéphaliques prédominants dès le début, traduisant ainsi une atteinte centrale primitive de pronostic évidemment très sombre.

Quel qu'en soit le mécanisme pathogénique il est indéniable que de telles formes à évolution accélérée se rencontrent dans quelques cas, heureusement rares, dont nos moyens thérapeutiques actuels ne nous permettent pas d'enrayer l'évolution toujours fatale.

II. - Les formes modifiées.

Malgré ce pourcentage encore important de méningites inacessibles à la streptomycinothérapie, méningites dont on peut pour certaines espérer améliorer à l'avenir le pronostic, à condition de ne pas attendre un stade évolutif trop avancé pour mettre en œuvre le traitement, il n'en est pas moins vrai cependant que la plupart d'entre elles se trouvent modifiées tant dans leur aspect clinique que dans leur évolution. Mais, si les modifications apportées à l'allure clinique de l'affection se concrétisent habituellement après quelques jours de traitement, par contre, une lourde incertitude pèse sur le devenir de ces malades et l'on ne peut présager, même en présence d'un progrès sensible apparu dès les premiers jours, de la terminaison éventuelle de la méningite.

Cependant, il est possible, quoique cette distinction paraisse un peu schématique, de considérer deux formes principales d'évolution, suivant que la streptomycine stabilise simplement cette dernière, ou au contraire amène une amélioration relativement rapide, cette évolution pouvant aller dans certains cas jusqu'à la guérison.

1) *les formes chroniques :*

Bien que le terme même de « chronique » laisse supposer une évolution relativement longue entrecoupée de périodes d'aggravation et d'amélioration successives, sur un fond pathologique permanent, nous grouperons sous ce chapitre 19 de nos observations qui ne peuvent entrer ni dans le cadre des formes que nous avons précédemment étudiées, ni dans celui des formes régressives. Chez ces malades, en effet, dès la mise en œuvre du traitement, on a pu observer un arrêt de l'aggravation, parfois même une certaine amélioration, jamais les signes cliniques ou biologiques ne disparurent complètement. On a nettement l'impression ici que l'antibiotique a momentanément suspendu l'évolution inexorable de la maladie, mais cette dernière reprendra ensuite après un temps plus ou moinsl ong. Chez les 19 malades que nous présentons, la survie en effet persista dans des délais moyens variant entre 25 jours et 5 mois. Un seul malade eut une survie de 9 mois.

Comment vont évoluer sous l'effet du traitement les divers signes cliniques et biologiques de l'affection ?

La température, toujours élevée au début et le plus souvent oscillante, va au bout d'un temps plus ou moins long, 8 à 25 jours, amorcer une courbe lentement descendante, mais l'apyrexie ne sera jamais atteinte, à l'exception d'un seul cas où elle persista jusqu'à la fin, cependant qu'existaient toujours de grosses manifestations encéphaliques (observation que nous rapportons plus loin). Puis elle se maintiendra par la suite, entre 37° et 38°, dessinant une courbe irrégulière et instable. Il semble d'ailleurs que ces deux derniers caractères soient l'apanage de ces formes chroniques.

L'état général, dans la majorité des cas, a tendance à s'améliorer et l'on note assez souvent une reprise de poids lente mais progressive.

Par contre, les *signes méningés* tant fonctionnels que physiques, bien que souvent améliorés, n'ont jamais dis-

paru complètement et l'on constate même après plusieurs semaines la persistance soit d'une légère céphalée, accompagnée ou non de vomissements et de constipation, soit d'une raideur de la nuque ou un signe de Kernig, minimes certes, mais cependant présents.

Les *signes encéphaliques*, lorsqu'ils existent, nous ont paru présenter ici certaines particularités et si l'antibiotique dans certaines formes graves arrive à améliorer un état semi-comateux, il semble au contraire que les formes légères caractérisées par quelques absences, de la confusion, quelques modifications caractérielles, ne sont que très peu influencées par le produit. Dans un cas même ces signes, absents au début, apparurent après 8 jours de traitement, pour ne plus disparaître.

Par contre, les *lésions pulmonaires évolutives* associées, en particulier les miliaires et les broncho-pneumonies, paraissent subir une amélioration beaucoup plus rapide et nous avons pu dans deux cas voir disparaître radiologiquement des images granuliques au bout de 3 ou 4 mois quelques jours avant le décès.

L'examen du fond d'œil chez un de nos malades reste normal durant toute l'évolution. Dans deux cas de grosses lésions décelées au début, telles que œdème papillaire bilatéral et tubercules choroïdiens, vont subir une légère amélioration mais les lésions initiales s'aggravent dans la plupart des cas : le flou des bords papillaires se transforme peu à peu en œdème puis en stase avec parfois des hémorragies. Mais le test le plus précieux est encore fourni par *l'examen du liquide céphalo-rachidien.*

La cytose et l'albuminose, quoique d'intérêt secondaire, les ponctions intra-rachidiennes répétées, amenant à leur niveau de grosses perturbations, n'ont aucune tendance à la normalisation. Le taux des chlorures plus intéressant s'inscrit sur une courbe irrégulière et si une ascension se dessine au début, elle ne persiste jamais plus de 2 ou 3 jours. Un de nos cas même, dont le taux de chlorures était presque normal à la première ponction (7,16),

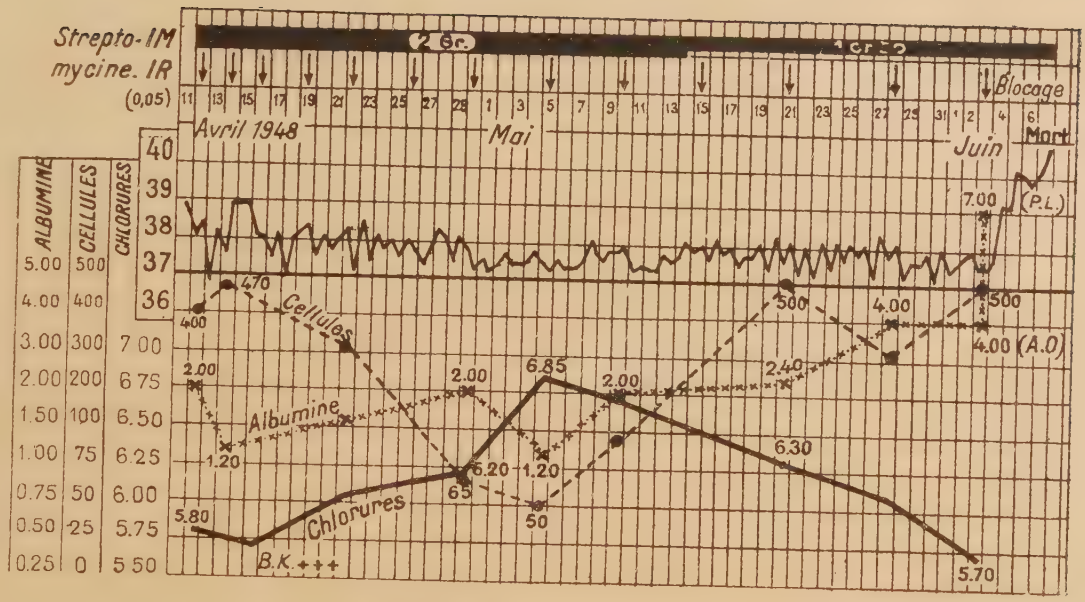


FIGURE 1. — Courbe des chlorures rachidiens au cours d'une méningite tuberculeuse à évolution chronique défavorable

n'a fait que descendre régulièrement les jours suivants jusqu'au décès, alors que sur le plan clinique une certaine amélioration semblait se manifester.

La figure 1, qui se rapporte à l'observation d'un malade décédé au bout de 2 mois de traitement ininterrompu, montre tout l'intérêt que revêt l'étude de cette courbe dans l'évaluation du pronostic de l'affection.

Les quelques observations suivantes que nous avons extraites du lot de ces 19 malades, nous paraissent refléter assez bien l'allure évolutive de ces formes chroniques.

OBSERVATION N° 10

M... (André), 19 ans, entre dans le Service le 16 janvier 1948, avec le diagnostic de « primo-infestion grave » en vue d'un traitement à la streptomycine.

Ce malade, qui vit avec un oncle « tuberculeux pulmonaire », n'a aucun antécédent suspect de bacillose. Il serait sujet cependant à des céphalées fréquentes depuis le plus jeune âge.

Vers le 10 octobre 1947, apparaît un syndrome infectieux de type grippal, avec élévation de température à 38° - 38°5, courbature, asthénie et légère constipation. On ne découvre à ce moment qu'une légère albuminurie et une pyurie abondante. Mais les signes généraux continuant à s'aggraver, son médecin pense à une primo-infection et l'envoie au Centre de Streptomycinothérapie où il est admis le 16 janvier 1948.

A l'entrée, le malade très amaigri, asthénique, se plaint de quelques céphalées localisées au niveau de la région frontale et de douleurs lombaires fugaces. L'examen clinique systématique permet de découvrir un noyau épidydimaire gauche et la radiographie pulmonaire dévoile une image de primo-infection avec grosse réaction ganglionnaire bilatérale.

La cuti-réaction est phlycténulaire.

Le liquide gastrique ne contient pas de bacilles, mais la vitesse de sédimentation est accélérée : 30 millimètres en 1 heure, 105 millimètres en 24 heures. On entreprend aussitôt la streptomycine à raison de 1 gramme par jour, par voie intra-musculaire.

Les signes généraux annoncent une légère amélioration, la température descend régulièrement, mais le 24 janvier, surviennent quelques légères absences avec phases confu-

sionnelles isolées. Ces phénomènes persistant, on pratique, le 28 janvier, une ponction lombaire qui ramène un liquide clair, contenant 70 cellules, 1 gr.50 d'albumine et 6 gr. 45 de chlorures. L'examen du culot de centrifugation ne montre pas de bacilles de Koch. Le fond d'œil révèle la présence d'une stase papillaire bilatérale et un tubercule choroïdien à droite.

On porte alors le diagnostic de méningite tuberculeuse et on institue le traitement intra-rachidien suivant la technique habituelle, en même temps qu'on élève à 2 grammes la dose journalière de streptomycine par voie générale.

Dans une première phase, les signes méningés diminuent progressivement d'intensité. La température rejoint la normale, le 7 février 1948, et s'y fixera définitivement, permettant de ramener à 1 gramme, le 28 février, la streptomycine par voie intra-musculaire. Le fond d'œil suit une évolution parallèle, mais il persistera toujours, à partir du 2 juin une pâleur bilatérale des papilles. Mais les manifestations encéphaliques à type de confusion mentale, d'obtusion intellectuelle, persistent. De même le taux des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien ne suit pas une courbe régulièrement ascendante. On observe, au contraire, des variations importantes à l'occasion de chaque ponction et le cap des 7 grammes n'est atteint que le 21 mai, date à laquelle on suspend le traitement intra-rachidien.

Le traitement général est interrompu au bout de 8 mois, le 27 août 1948. A ce moment, la température se maintient aux environs de 37°. Le poids est resté stationnaire. Les signes méningés ont disparu, l'image radiologique ne s'est pas modifiée. Mais les troubles psychiques sont considérables et n'ont nullement été influencés par la thérapeutique. A ce jour, le malade aura reçu :

— 252 grammes de streptomycine intra-musculaire ;

— 1 gramme en 20 injections sous-occipitales.

Il est amené par sa famille, le 4 septembre 1948. Il succombera quelques jours après sa sortie de l'hôpital.

Cette observation, d'évolution relativement longue, présente un caractère assez exceptionnel par rapport aux autres formes chroniques. Mais il nous a paru qu'elle devait rentrer dans cette catégorie en raison de son évolution même et de la persistance tout au long de celle-ci des manifestations encéphaliques premières qui ont en définitive emporté le malade.

OBSERVATION N° 30

G... (Jean), 21 ans, entré dans le Service le 8 avril 1948, pour une méningite tuberculeuse, consécutive à une granulie pulmonaire, diagnostiquée au mois de mars. Ce malade avait déjà présenté, en 1945, une cortico-pleurite droite.

A l'entrée, la température oscille entre 38° - 39°, l'amaigrissement est très marqué, l'anorexie presque totale. Les signes méningés, physiques et fonctionnels sont au complet, bien qu'apparus peu de jours avant. Il n'y a pas de manifestations encéphaliques cliniques. La radiographie pulmonaire confirme la présence d'une miliaire. Il existe au fond d'œil un flou papillaire bilatéral, mais pas de tubercules. La cutiréaction est cependant négative.

Le liquide céphalo-rachidien, hypertendu, contient : 0 gr. 70 d'albumine, 176 cellules et 7 grammes de chlorures. Le culot de centrifugation ne montre pas la présence de bacilles de Koch. Bien que le taux des chlorures ne soit que très peu abaissé, et que l'on n'ait pas de confirmation bactériologique, le contexte clinique et les antécédents suffisent à porter le diagnostic et le traitement est aussitôt entrepris, suivant la technique habituelle par voie générale et par voie intra-rachidienne.

Cependant, la température se maintient toujours aux environs de 38° et marque un clocher à chaque ponction. L'état général s'améliore légèrement et on note une reprise de poids de 2 kilogs en 1 mois. Par contre, les signes méningés, bien qu'atténués, persistent.

L'image pulmonaire apparaît nettement nettoyée au mois de juin.

Au mois de juillet, l'examen du fond d'œil révèle un œdème bilatéral. La courbe liquidienne ne présente aucune stabilité et les chlorures demeurent toujours au-dessous de 7 grammes.

Fin juillet, survient une reprise évolutive de la maladie avec participation encéphalique qui ne rétrocèdera plus et emportera le malade le 13 août 1948.

Il aura reçu à ce jour :

— 260 gr. 250 de streptomycine par voie intra-musculaire ;

— 1 gr. 35 en 20 injections intra-rachidiennes.

En résumé : Méningite tuberculeuse survenue au cours d'une miliaire pulmonaire. Un traitement mixte,

par voie générale et locale, a momentanément suspendu l'évolution, sans amener d'amélioration clinique ni biologique appréciable et le décès est survenu en encéphalite 4 mois après l'apparition des premiers signes méningés.

OBSERVATION N° 49

B... (Jésus), 20 ans, hospitalisé le 10 janvier 1949 pour méningite survenue au cours d'une miliaire pulmonaire, décelée au début du mois.

Trois jours avant son admission, le malade présente une céphalée persistante, isolée, mais qui fait soupçonner une participation méningée. Aussi, est-il dirigé sur le Centre de Streptomycinothérapie où il est admis le 10 janvier.

A l'entrée, prédominent les signes généraux d'imprégnation tuberculeuse, la température est à 39°, mais l'amaigrissement, cependant, est peu marqué.

Le malade se plaint de céphalées tenaces, présente quelques vomissements et une constipation opiniâtre. Les signes physiques méningés ne se réduisent qu'à une très légère raideur de la nuque. Il n'y a aucune manifestation encéphalique. L'examen radiologique confirme l'existence de la miliaire pulmonaire. La cuti-réaction est phlycténulaire. Le fond d'œil révèle un léger flou bilatéral. La ponction atlo-occipitale ramène un liquide clair, contenant 350 cellules, 1 gr. 50 d'albumine, 6 gr. 78 de chlorures et 0 gr. 35 de glucose. L'examen du culot de centrifugation montre la présence d'un bacille acido-alcoolo-résistant, résultat confirmé par la suite par culture sur Lowenstein où poussent le nombreuses colonies.

Le traitement est dès lors entrepris à raison de 2 grammes de streptomycine par voie générale et 0 gr. 05 par voie sous-occipitale.

Les jours suivants, la température prend un caractère oscillant et les ponctions intra-rachidiennes seront toujours marquées par un clocher thermique. Un défervescence lente s'amorce cependant, mais l'apyrexie ne sera jamais atteinte. Jusqu'à la fin, le sujet restera subfébrile entre 37° et 38°.

Le 20 janvier, le malade se plaignant de douleurs laryngées diffuses, on fait pratiquer un examen O. R. L., qui permet de découvrir une bacillose pharyngo-laryngée larvée. Elle s'améliorera d'ailleurs par la suite.

L'état général est stationnaire. Cependant, la céphalée

persiste, tandis que les vomissements cessent. Le nettoyage radiologique s'effectue rapidement. La miliaire s'est effacée au mois d'avril. Le fond d'œil redevient normal le 27 avril.

Par contre, le liquide céphalo-rachidien reste toujours très perturbé ; l'albumine et les cellules ne cessent d'augmenter. Les chlorures suivent cependant une courbe lentement ascendante, mais le cap des 7 grammes ne sera atteint pour la première fois que le 27 mai, taux auquel il ne se maintiendra pas d'ailleurs très longtemps. Les signes ne présentant pas une amélioration satisfaisante, on adjoint les sulfones au traitement, à partir du 1er mai, à raison de 120 milligrammes par jour par voie buccale.

Cette médication n'amène pas de modification sensible. Vers la fin du mois de juin, au contraire, s'amorce une reprise évolutive de la maladie, tant sur le plan clinique, que biologique. Le fond d'œil se modifie et révèle la présence d'œdème papillaire et d'hémorragie. Les signes encéphaliques font leur apparition, marqués par de l'agitation, de l'insomnie, alternant avec de la somnolence qui, bientôt, va se transformer en coma.

Malgré l'adjonction de para-amino-salicylique au traitement déjà prescrit et 2 ponctions sphénoïdales, le décès survient le 25 juillet, en encéphalite et hypertension crânienne.

Le malade a reçu à ce jour :

— 400 grammes de streptomycine par voie générale ;
— 1 gr. 70 par voie intra-rachidienne ;
— 5 gr. 900 de sulfones ;
— 90 grammes de para-amino-salicylique.

En résumé : Méningite tuberculeuse, survenue au cours d'une miliaire pulmonaire et laryngée, sans signes méningés physiques nets, mais syndrome liquidien typique. Malgré un traitement par voie générale et locale, les signes généraux, en particulier la température qui reste toujours au-dessus de la normale, le syndrome liquidien ne sont pas sensiblement améliorés et le décès survient au bout de 7 mois de traitement ininterrompu.

Quels facteurs peut-on faire intervenir dans l'explication de ces formes sur lesquelles la streptomycine ne conserve qu'une action incomplète ?

Diverses interprétations peuvent être données, sans

que l'on ait toutefois le droit d'affirmer leur valeur respective.

Il semble que l'on puisse incriminer dans une certaine mesure un traitement trop tardif. Chez quelques malades en effet ce dernier n'a pu être institué que 8 à 10 jours après les premiers signes de la maladie, favorisant ainsi l'organisation de foyers méningés évolutifs plus difficiles à combattre à ce stade.

On remarque, en outre, qu'un gros pourcentage de ces formes se rencontre chez des sujets atteints de tuberculose hématogène : 7 sur 19.

Le terrain sur lequel nous avons déjà insisté semble ici aussi jouer un certain rôle.

Enfin, il est certain que ces formes, qui débutent souvent par des troubles du sommeil, de la conscience et de la vigilance, accompagnés d'une grande instabilité thermique, tous signes témoignant d'une atteinte diencéphalique précoce, sont beaucoup plus rebelles à la thérapeutique que les formes méningées pures, l'antibiotique diffusant moins facilement à ce niveau et se trouvant d'ailleurs en présence de foyers caséeux en pleine évolution et d'une extrême gravité.

2) *les formes régressives :*

Nous grouperons sous ce titre les 36 observations qui restent à étudier et chez lesquelles, la streptomycine dès son administration provoqua non seulement un arrêt de l'aggravation mais encore fut le point de départ d'une amélioration tant clinique que biologique, qui, dans 22 cas, évolua jusqu'à une guérison persistante, même après l'arrêt du traitement, tandis que chez d'autres, par contre, cette « guérison » ne se maintint que quelques semaines ou quelques mois.

Ces formes diffèrent donc des précédentes par le fait que nous n'assistons plus ici à une simple suspension de l'évolution mais bien au contraire à une régression pre-

mière des signes, quel que soit d'ailleurs le pronostic lointain de l'affection.

En effet, dans un premier temps, la *température* d'abord irrégulière ou oscillante va se stabiliser puis descendre progressivement pour se maintenir dans la majorité des cas entre 37° et 38° dans un délai n'excédant généralement pas 1 mois. Puis, nous assisterons soit à l'installation d'une apyrexie franche soit le plus fréquemment à une subfébricité ne dépassant pas 38° mais pouvant cependant persister pendant quelques mois avant de disparaître complètement. Quelquefois l'apyrexie ne s'installe pas bien que la température ne s'élève jamais beaucoup.

Le *poids* de son côté, si la régression se maintient assez longtemps suit une courbe régulièrement ascendante.

Les *signes méningés* fonctionnels et physiques diminuent progressivement et même disparaissent le plus souvent dans des délais variables s'échelonnant entre 15 et 45 jours. Une fois seulement, dans une observation que nous rapportons plus loin, on note la persistance de céphalées et de nausées.

De leur côté les *manifestations encéphaliques* paraissent les plus rapidement influencées par la streptomycine, ce qui permet de supposer qu'elles ne traduisent ici qu'une simple congestion centrale et non de grosses lésions organisées.

Le *fond d'œil* par contre demande beaucoup plus de temps : 4 à 7 mois environ, pour redevenir normal. Cependant chez 16 malades il était normal dès le début.

Le *liquide céphalo-rachidien* va confirmer à son tour la régression de la maladie. Nous ne reviendrons pas sur la cytose et l'albuminose, guides peu fidèles, tant que le traitement intra-rachidien est poursuivi mais qui cependant peuvent dans certains cas amorcer une descente progressive bien que leur taux respectif soit toujours élevé.

C'est sur la courbe des chlorures seule que va s'inscrire l'évolution de la maladie. Dans les cas favorables,

en effet, leur taux primitivement abaissé a subi, dans les jours suivants, une ascension lente certes mais continue, parallèle aux signes cliniques et radiologiques ; tandis que dans les cas défavorables cette ascension secondaire, lorsqu'elle s'est manifestée, ne s'est pas maintenue.

En présence de ces méningites tuberculeuses nettement améliorées dès le début, il est permis de se demander pourquoi elles n'évoluent pas toutes vers la guérison définitive et il faut bien remarquer en effet que cette rémission, cependant très nette et parfois assez longue, n'est bien souvent que temporaire. Après avoir exposé un certain nombre d'observations d'évolution tant favorable que défavorable, nous nous réservons d'envisager ultérieurement les principales causes de décès.

Premier groupe : « Guérisons actuelles ».

OBSERVATION N° 35

B... (Italo), âgé de 15 ans, apprenti forgeron, entre dans le Service le 21 avril 1948, venant de l'hôpital de Montauban.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux et personnels en dehors d'une paralysie faciale « a frigore » apparue brutalement le 13 juillet 1947 et pour laquelle il fut hospitalisé dans le service du professeur Riser. A cette époque, le liquide céphalo-rachidien, recueilli par ponction atlo-occipitale était normal : cellules 0,3 ; albumine 0,30, benjoin et B. W. : négatifs.

A la fin du mois de mars 1948, alors qu'il était en parfaite santé, B... accuse une inappétence légère et une asthénie progressive, il maigrit, sa température monte progressivement jusqu'à 40°. Le 15 avril, il est hospitalisé à Montauban. La fièvre persistante, un pouls dissocié, des alternatives de diarrhée et de constipation ont fait penser à une dothiénentérie, mais une hémoculture et 2 sérodiagnostics successifs se sont révélés négatifs. Le 20 avril, on tire une radiographie pulmonaire qui montre un semis granulique homogène, occupant la totalité des deux champs pulmonaires. Le malade est alors dirigé sur le Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse.

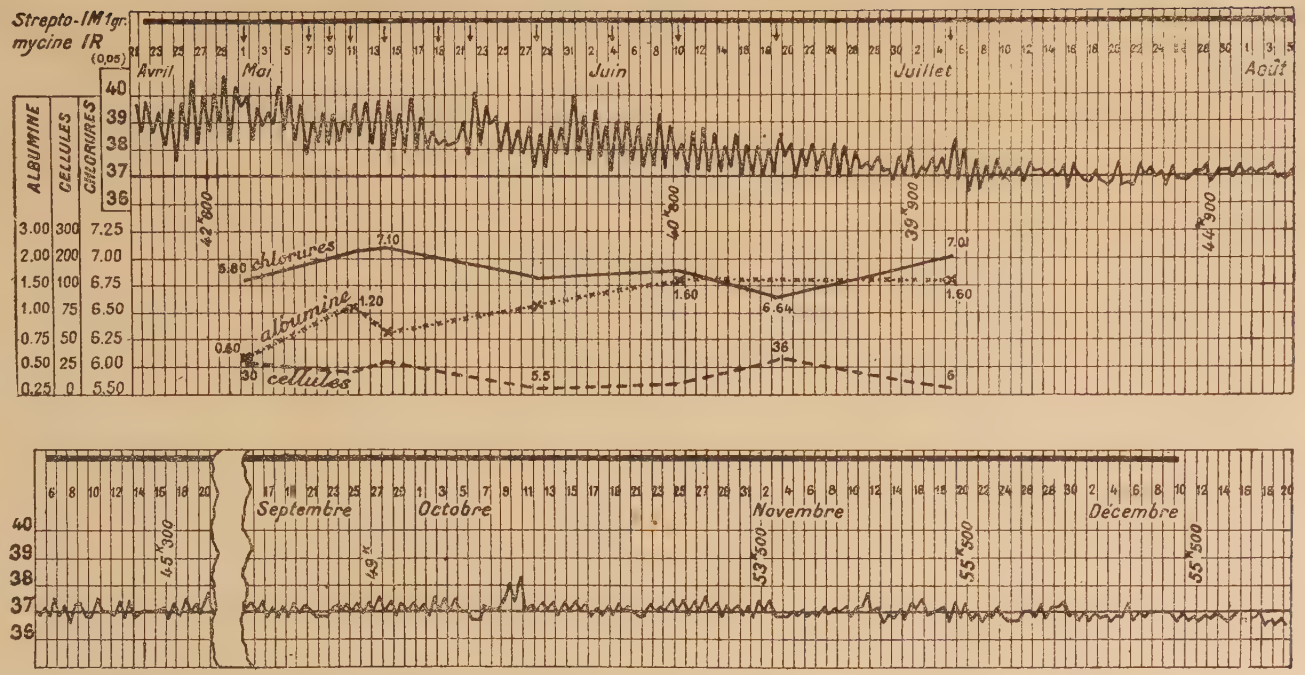


FIGURE 2. — Miliaire s'accompagnant de Méningite Tuberculeuse soupçonnée uniquement par la constatation de Tubercules choroïdiens et confirmée par les résultats de la Ponction Lombaire en l'absence de tout signe clinique d'atteinte méningo-encéphalique. Guérison "actuelle".

A l'entrée, on se trouve en présence d'un sujet pâle, amaigri, légèrement dyspnéïque, mais non cyanosé. Sa température est à 39°8, son pouls bien frappé à 90. L'examen viscéral ne révèle rien de particulier en dehors de quelques râles sibilants, diffus à l'auscultation des 2 champs pulmonaires. Il n'existe, en particulier, aucun signe neurologique en foyer, ni aucun symptôme d'irritation méningée : la nuque est souple ; il n'y a pas de signe de Kernig ; le sujet est parfaitement lucide, il ne présente ni céphalée, ni vomissements. On porte le diagnostic de miliaire tuberculeuse sans méningite et on juge inutile de pratiquer, pour le moment, une ponction lombaire. Un traitement par la streptomycine (1 gr. 50 par jour en 6 injections intra-musculaires) est immédiatement institué.

La température continue à dessiner de grandes oscillations entre 38°2 et 40°. Le 30 avril, l'examen du fond d'œil, pratiqué par le docteur Garipuy, montre des papilles normales, mais il existe dans l'œil gauche plusieurs tubercules choroïdiens qui, en raison de leur situation périphérique, avaient échappé à un premier examen. Devant ce signe de dissémination, on ne diffère plus l'exploration rachidienne ; le 1er mai, la ponction lombaire ramène un liquide clair, légèrement hypertendu et dont l'examen donne les résultats suivants : cellules 30, albumine 0,60, chlorures 6 gr. 80 ; absence de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct. L'atteinte méningée étant indiscutable, on associe immédiatement la streptomycine intra-rachidienne au traitement déjà mis en œuvre.

Le 5 juillet, l'examen montre 6 cellules, 1 gr. 60 d'albumine et 7 gr. 01 de chlorures. On interrompt les ponctions et on poursuit les injections intra-musculaires jusqu'au 10 décembre. Après 7 mois et demi de traitement, le sujet a reçu au total 331 grammes de streptomycine. Les radiographies en série montrent un nettoyage progressif de la miliaire pulmonaire, le fond d'œil est normal, les tubercules choroïdiens sont parfaitement cicatrisés ; la température est normale depuis 2 mois, le poids a augmenté de 16 kilogrammes. Le sujet quitte le Service le 20 décembre, cliniquement guéri. Ce sujet a été revu au mois de mai 1940 et sa « guérison actuelle » se maintenait toujours à ce moment.

En résumé : Miliaire s'accompagnant de méningite tuberculeuse soupçonnée uniquement par la constatation de tubercules choroïdiens et confirmée par les résultats

de la ponction lombaire, en l'absence de tout signe clinique d'atteinte méningo-encéphalique. Guérison « actuelle » et peut-être définitive.

La *figure* 2 synthétise l'évolution favorable de cette méningite.

OBSERVATION N° 41

B... (Michèle), âgée de 15 ans, est adressée, le 24 août 1948 au Centre de Streptomycinothérapie, par le docteur Pech, de Montauban.

Rien à signaler dans ses antécédents personnels et familiaux.

Au début du mois de juillet, après avoir passé son certificat d'études, cette fillette présente un syndrôme d'imprégnation tuberculeuse à type de typhobacillose : asthénie, amaigrissement, état subfébrile, dyspnée au moindre effort. Au bout d'une quinzaine de jours, la température retombe, mais l'enfant reste inquiète, insomnique, la dyspnée est encore marquée ; le 23 août, une radiographie pulmonaire montre une biliaire bilatérale diffuse à granulations irrégulières, plus volumineuses et plus denses dans les régions para-hilaires. Quand nous l'examinons, le 24 août, son état général est médiocre : pâle, très amaigrie et dyspnéïque, elle présente une photophobie nette ; légèrement obnubilée, elle accuse des céphalées mais pas de vomissements, il existe un certain degré de raideur de la nuque. On institue immédiatement un traitement général par la streptomycine (1 gramme par jour) et on pratique une ponction lombaire exploratrice, qui donne issue à un liquide normal : albumine 0,30, cellules 2,2, chlorures 7.08, pas de bacilles de Koch à l'examen direct. Devant la persistance des signes cliniques, deux nouvelles vérifications sont faites le 31 août et le 3 septembre. Elles montrent une réaction albumino-cytologique nette que l'on peut mettre sur le compte de la première ponction, mais un taux de chlorures qui reste normal. L'examen du fond d'œil, pratiqué par le docteur Garipuy, met en évidence des tubercules choroïdiens disséminés au niveau de l'œil droit. En raison des signes méningés cliniques et des résultats de l'examen ophtalmologique, on considère cette malade comme atteinte de miliaire avec participation encéphalique probable et on décide de la traiter d'abord comme s'il s'agissait d'une méningite déclarée.

Très bien tolérées, les ponctions sous-occipitales sont interrompues le 20 octobre : le traitement général est poursuivi jusqu'au 30 janvier jusqu'à une dose totale de 160 grammes. La malade est restée apyrétique pendant 4 mois ; son poids a augmenté de 4 kilogrammes, les signes cliniques, radiologiques et ophtalmologiques ont totalement régressé, un traitement d'une durée de 5 mois nous a paru suffisant pour juguler la miliaire et cette menace de localisation encéphalo-méningée, dont le liquide céphalo-rachidien ne nous a pas fourni la preuve rigoureuse.

Elle a reçu au cours de son hospitalisation :

— 160 grammes de streptomycine par voie générale, et

— 0 gr. 65 par voie intra-rachidienne.

Elle quitte le service le 5 février 1949, après 6 mois d'hospitalisation, avec le diagnostic de « guérison actuelle » et cet état se maintenait encore à sa dernière consultation, dans le Service, le 1er juin 1950.

En résumé : Miliaire pulmonaire avec participation méningo-encéphalique probable, soupçonnée par la présence de quelques signes cliniques et de tubercules choroïdiens au fond d'œil, malgré un syndrome liquidien atypique. « Guérison actuelle » persistante, tant pulmonaire que méningée au bout de 6 mois de traitement.

OBSERVATION N° 46

Mlle I... (Josette), 18 ans, entre dans le Service le 6 novembre 1948, envoyée par son médecin, le docteur Gaillard, de Gaillac, avec le diagnostic de syndrôme méningé chez une bacillaire, en vue d'un traitement à la streptomycine.

La recherche des antécédents familiaux de cette malade permet de retrouver, en 1934, un parent bacillaire, décédé, et dans son entourage immédiat, un grand-père atteint de « tuberculose des vieillards », décédé en mars 1948.

Dans les antécédents personnels, on note une rougeole dans l'enfance, une scarlatine en 1944 et une diphtérie en 1945. Cependant, l'interrogatoire permet de mettre en évidence une série d'accidents apparus depuis l'âge de 11 ans et qui semblent avoir un certain degré de parenté avec la maladie actuelle.

En 1941 apparaissent, en effet, des manifestations arthralgiques fugaces, mobiles, accompagnées d'un léger

empâtement douloureux, siégeant au niveau des grosses articulations : genoux, cou de pied, poignets, ne s'accompagnant pas d'élévation de température ni d'impotence fonctionnelle notable et évoluant par poussées successives. On pense alors à un rhumatisme articulaire aigü, mais un traitement d'épreuve au salicylate de soude ne paraît amener aucune amélioration.

En 1944, à la suite de la scarlatine, survient une poussée arthralgique particulièrement intense avec atteinte de l'articulation temporo-maxillaire.

Au début de l'année 1948, apparaît une hydarthrose du genou, sans que l'on puisse en préciser l'étiologie. En avril de la même année, les arthralgies prennent une nouvelle recrudescence et l'on note une localisation élective au niveau du poignet gauche avec empâtement douloureux, sans tendance à la résorbtion spontanée et qui s'accompagne d'une gêne considérable aux mouvements. Une radiographie, pratiquée à ce moment, montre une décalcification importante des extrémités osseuses. Au mois de juin se déclare une pleurésie séro-fibrineuse bilatérale, qui entraîne une atteinte importante de l'état général, mais qui cède au repos au bout de deux mois environ. La cuti-réaction est depuis se moment positive.

L'apparition de cette pleurésie séro-fibrineuse, d'origine probablement bacillaire, permet, dès lors, de supposer que les manifestations articulaires ont la même étiologie et l'on envisage ainsi la possibilité d'un rhumatisme de Poncet. Cependant, un traitement aux sels d'or doit être interrompu à la deuxième injection, par suite d'une légère albuminurie.

L'état général s'aggrave progressivement, l'empâtement douloureux du poignet gauche est de plus en plus marqué, lorsque surviennent brutalement, le 22 octobre 1948, des céphalées intenses avec vomissements en fusée, élévation de température au-dessus de 38°, légère raideur de la nuque, signes qui persistent par la suite et font envisager la possibilité d'une méningite tuberculeuse. La malade est alors dirigée sur le Centre de Streptomycinothérapie de Purpan où elle est admise le 6 novembre 1948.

A l'entrée dans le service, la malade pâle, ayant perdu 20 kilogrammes en 6 mois, couchée en chien de fusil, présente une légère somnolence, mais conserve toute sa lucidité. La température est à 38°2. Elle accuse des céphalées intenses, une constipation opiniâtre et quelques vomissements ; mais pas de photophobie. On retrouve un syndrôme méningé très net avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brud-

zinski. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués, les réflexes cutanés normaux ; il n'y a pas atteinte des nerfs crâniens, pas de troubles sphinctériens, pas de troubles vaso-moteurs, en particulier, pas de raie méningique. Le fond d'œil est normal. Un examen du liquide céphalo-rachidien, recueilli par ponction sous-occipitale, ramène un liquide clair, avec une albuminorachie très élevée à 3 grammes, 332 cellules et une chute des chlorures à 6 gr. 12.

Bien qu'un examen du culot de centrifugation n'ait pas montré de B. K. et qu'une culture sur milieu de Lowenstein soit restée stérile, on envisage le diagnostic de méningite tuberculeuse en se basant sur les antécédents bacillaires certains et les caractères du L. C. R. Par ailleurs, un examen systématique des différents appareils permet de confirmer une légère albuminurie à 0 gr. 20 et, au point de vue génital, la disparition des règles depuis 2 mois.

L'étude clinique et radiologique des poumons s'avère entièrement négative. L'examen du poignet gauche montre une augmentation de volume importante de l'articulation, s'accompagnant d'une atrophie musculaire nette au niveau des éminences thénar et hypothénar, ainsi que quelques points douloureux précis siégeant au niveau des interlignes carpométacarpiens. Les mouvements passifs sont très limités, les mouvements actifs absolument impossibles. Cependant, on ne retrouve pas d'adénopathies sus-épitrochléennes ni axillaires. On porte le diagnostic de tumeur blanche du poignet chez une malade présentant une méningite tuberculeuse et, dès lors, on institue un traitement à la streptomycine à raison de :

— 1 gr. 50 par jour en 6 injections par voie générale intra-musculaires ;
— 0 gr. 05 par voie intra-rachidienne sous-occipitale, à raison de 6 injections dans les 15 premiers jours, puis une par semaine.

Le poignet gauche sera immobilisé dans un plâtre, au mois de décembre. Dans une première phase, la température oscillant entre 37° et 39°, tend à descendre progressivement et à se stabiliser. L'apyrexie complète ne surviendra, cependant, que le 2 février 1949. Le syndrome méningé s'estompe peu à peu et l'état général s'améliore régulièrement, tandis que le poids suit une courbe toujours ascendante. Le liquide céphalo-rachidien tend lui aussi vers la normale et la dernière ponction sous-occipitale est pratiquée le 29 janvier 1949. A ce moment, le liquide contient : 75 cellules, 6 gr. 88 de chlo-

rures et 2 gr. 6 d'albumine. Le fond d'œil reste toujours normal.

Le poignet gauche, immobilisé depuis le mois de décembre, suit une évolution régulière satisfaisante.

Devant cette amélioration clinique persistante, la dose de streptomycine journalière est ramenée à 1 gramme en 4 injections, à partir du 28 avril 1949.

Les règles réapparaissent le 21 juin.

Une ponction de contrôle, pratiquée le 16 août, donne une composition du liquide sensiblement normale, avec 7 gr. 83 de chlorures, 0 gr. 60 d'albumine et 5,4 cellules.

Le traitement général sera dès lors interrompu le 1er septembre, après une dose totale de 380 grammes.

A ce jour, la malade aura donc reçu :

— 380 grammes de streptomycine par voie intra-musculaire ;

— 0 gr. 65 par voie intra-rachidienne sous-occipitale, en 13 ponctions.

Le bilan à la sortie montre :

— Un examen clinique entièrement négatif : disparition de tous signes méningés et encéphaliques, reprise de poids de 17 kilogrammes en 8 mois ;

— Un cliché pulmonaire rigoureusement normal ;

— L'examen ophtalmologique donne les résultats suivants :
acuité visuelle : O. D. G. : 10/10 sans correction,
motricité extrinsèque et intrinsèque : normales,
champ visuel : O. D. G. : normal,
fond d'œil : O. D. G. : papille à bords nets présentant une très légère décoloration du secteur temporal.

— l'examen otologique met en évidence une inexcitabilité vestibulaire bilatérale, probablement en rapport avec la streptomycinothérapie ;

— la formule hémoleucocytaire est sensiblement normale : G. R. = 4.200.000
G. B. = 3.800
— poly. neutro : 59
éosino : 10
baso : 3
lympho : 8
moyen mono : 17
monocytes : 3

Cependant, la vitesse de sédimentation est encore accélérée :

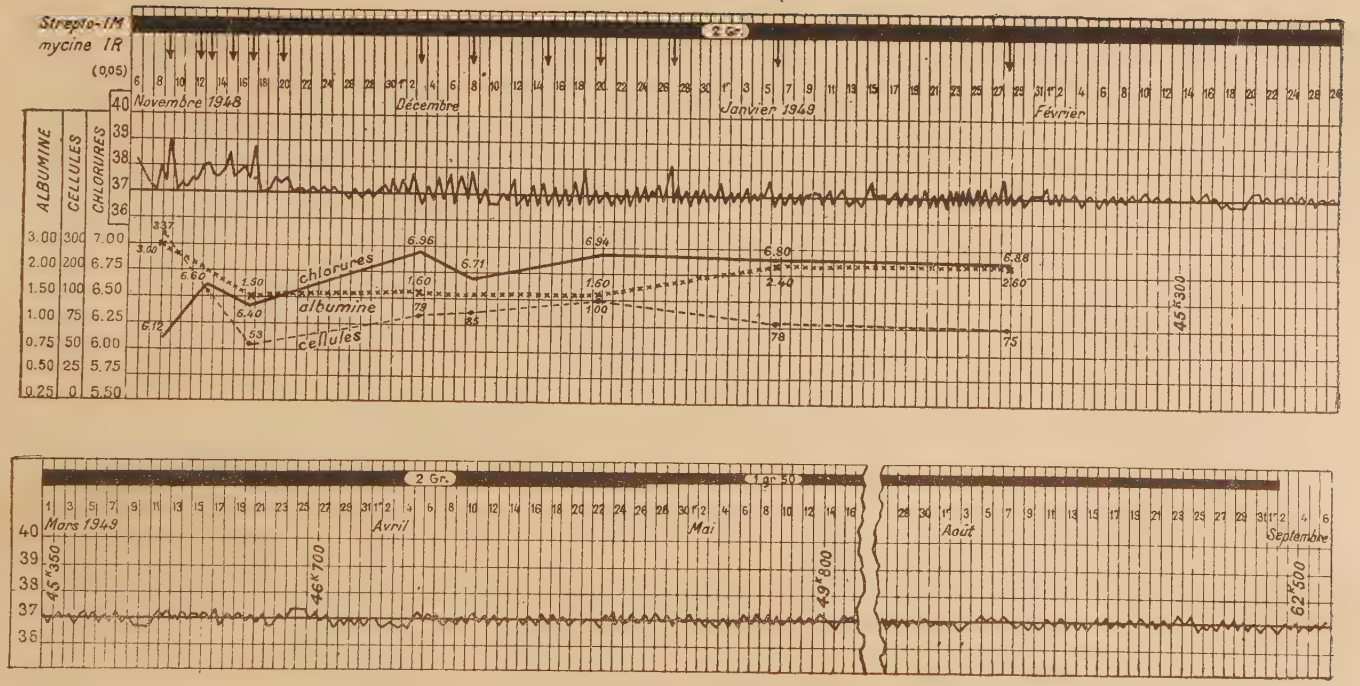


FIGURE 3. — Méningite tuberculeuse secondaire traitée avec succès par la streptomycine.

81 mm. en 1 heure
90 mm. en 24 heures

La tumeur blanche du poignet est en bonne voie d'amélioration et est toujours traitée par immobilisation plâtrée.

La malade quitte le service le 8 septembre 1949 avec les recommandations habituelles. Elle est suivie régulièrement à la consultation externe et la guérison clinique « actuelle » de sa méningite s'est maintenue jusqu'à présent.

Au dernier examen, le 26 avril 1950, le poignet gauche, indolore, avait un aspect normal, cependant que sa mobilisation ne révélait qu'une très légère diminution à l'extension.

En résumé : Méningite tuberculeuse apparue chez une jeune fille atteinte d'une tumeur blanche du poignet. Malgré une mise en traitement relativement tardive, 15 jours après l'apparition des premiers signes méningés, l'amélioration se dessine dès le début et ne fait que se préciser au fur et à mesure de l'évolution jusqu'à la guérison clinique et biologique, obtenue au bout de 10 mois de traitement ininterrompu (cf. : *figure* 3).

OBSERVATION N° 47

D... (Elise), 14 ans, entre dans le service le 20 novembre 1948 avec le diagnostic de méningite tuberculeuse survenue chez une fillette n'ayant par ailleurs aucun antécédent bacillaire décelable.

L'affection a débuté brusquement quelques jours avant l'hospitalisation par des céphalées tenaces, des vomissements faciles, avec constipation opiniâtre et une légère obnubilation. La température est, dès le début, en plateau à 40°. L'examen du liquide céphalo-rachidien ayant montré une hypochlorurachie associée à une hypercytose et à une albuminose, la jeune malade est adressée au Centre de Streptomycinothérapie où elle entre le 20 novembre.

A l'entrée, l'état général est encore bien conservé mais la température est à 39°. Les signes méningés physiques et fonctionnels sont au complet. On note une obnubilation importante et une certaine indifférence. L'examen viscéral s'avère négatif. La radiographie pulmonaire montre cependant une grosse réaction ganglionnaire bilatérale.

La cuti-réaction est phlycténulaire. Au fond d'œil existe

un œdème papillaire bilatéral. Une ponction lombaire ramène un liquide clair non hypertendu, contenant 0 gr. 80 d'albumine, 252 cellules et 6 gr. 45 de chlorures.

Bien que l'examen du culot de centrifugation ne montre pas de B. K. on porte devant le contexte clinique, radiologique et biologique, le diagnostic de méningite tuberculeuse et l'on entreprend aussitôt le traitement : 1 gr. 50 par voie générale, 0 gr. 05 par voie sous-occipitale.

La température descend progressivement les jours suivants, mais un clocher thermique se manifeste à l'occasion de chaque ponction. Elle va se stabiliser bientôt autour de 38° mais l'apyrexie ne s'installera que le 20 juillet 1949. Les signes méningés et encéphaliques régressent rapidement pour disparaître vers le 15 février. L'image pulmonaire restera inchangée durant toute la durée de l'évolution. Le fond d'œil est normal à l'examen du 16 février. Le taux des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien augmente d'abord rapidement, atteint 7 gr. 17 le 4 décembre, puis se stabilise aux environs de 6 gr. 90.

Le traitement intra-rachidien est suspendu le 14 février 1949. A ce jour, les chlorures sont à 6 gr. 93, l'albumine à 1,20 et l'on trouve 66 cellules.

La dose journalière de streptomycine par voie générale est ramenée à 1 gr. 50 à partir du 24 juillet.

L'état général ne cesse de s'améliorer, le poids suit une courbe régulièrement ascendante.

Un contrôle liquidien pratiqué le 16 août (9me mois de la maladie) montre un taux de chlorures à 7 gr. 50 mais l'albuminose est encore élevée à 1 gr. 80. On associe alors les sulfones au traitement à raison de 0 gr. 12 par jour jusqu'au 17 septembre où un nouveau contrôle liquidien montre encore un taux d'albumine à 1 gr. 25. On remplace alors les sulfones par le para-amino-salicylique à raison de 12 gr. par jour. Devant la persistance d'un état général excellent et malgré une albuminorachie encore élevée, la thérapeutique est interrompue après 12 mois de traitement général ininterrompu le 21 novembre 1949.

La malade a donc reçu à ce jour :

485 gr. de streptomycine par voie intra-musculaire ;
0 gr. 95 en 19 injections sous-occipitales ;
0 gr. 25 de sulfones et
800 gr. de para-amino-salicylique par voie buccale.

Elle quitte le service le 29 novembre 1949 en état de « guérison actuelle ». A ce jour, elle a repris 15 kg. depuis le début de la maladie. L'examen clinique est entièrement

négatif, le fond d'œil ne montre qu'une légère décoloration temporale bilatérale. La radiographie pulmonaire est normale.

Le liquide céphalo-rachidien contient : 7 gr. 20 de chlorures, 1 gr. 10 d'albumine et 19,4 cellules.

Il ne persiste qu'une légère hypoacousie et une certaine instabilité à la marche surtout la nuit.

Cette jeune malade est par la suite suivie régulièrement à la consultation du service et sa guérison se maintenait encore au moment de la rédaction de ce travail.

En résumé : Méningite tuberculeuse en apparence primitive chez une fillette de 14 ans, traitée suivant la technique habituelle et guérie au bout de 12 mois de traitement ininterrompu, après une amélioration sans cesse progressive.

OBSERVATION N° 60

A... (Marie-Antoinette), 18 ans 1/2, entrée dans le service le 23 mai 1949, envoyée par le Dr Cavaillé pour un syndrome méningé chez une malade suspecte de tuberculose.

Elle ne présenta aucune atteinte pathologique à signaler dans ses antécédents familiaux ou personnels. Elle est pensionnaire dans un collège et l'interrogatoire révèle qu'elle retrouve au réfectoire quelques camarades connues comme « pulmonaires » sur lesquelles elle ne peut donner de renseignements plus précis.

Le début de la maladie semble remonter au mois d'avril 1949. A ce moment, elle présente un amaigrissement important, quelques céphalées frontales et des « palpitations cardiaques », signes pour lesquels elle consulte son médecin à Lourdes qui institue un traitement anti-anémique et reconstituant à base d'extraits de foie, associé à du Lutogyl, les règles étant très abondantes et allongées depuis le début de l'année. Cependant, les symptômes vont en s'accentuant et s'accompagnent d'une légère température à 37° 5-38° 2. Il n'y a toutefois aucune atteinte pulmonaire tant clinique que radiologique. Le 9 mai, apparaissent quelques manifestations nerveuses : la jambe gauche steppe, le pied tombe et il existe en outre un signe de Romberg. L'examen neurologique décèle alors une légère hyperéflexie rotulienne gauche.

Les céphalées frontales s'accentuant et devenant de plus en plus fréquentes, on fait pratiquer, le 11 mai, un examen

ophtalmologique par le Dr de Saint-Martin qui découvre au fond d'œil un très léger œdème papillaire gauche, mais pas d'hypertension artérielle rétinienne. L'acuité visuelle est normale mais il existe déjà une légère inégalité pupillaire qui s'accentuera par la suite. Une cuti-réaction pratiquée le 11 mai est toujours négative, mais deviendra positive le 21 mai.

Le 12 mai, un examen radioscopique montre simplement une légère diminution de l'amplitude diaphragmatique au niveau du sinus droit. A la même époque, on fait faire une numération globulaire qui donne : H. 4.000.000, L. 10.600, Hb. 85 %, V. G. 1,01 et une formule sanguine : P. N. 75 %, E. 1 %, M. 4 %, G. L. 1 %, P. L. 19 %. Un Vernes Résorcine est à 31. Une V. S. à 60 mm. en 1 heure et 96 en 2 heures.

Le 20 mai, commencent à apparaître les premiers signes physiques méningés : légère raideur de la nuque, rachialgies, signe de Kernig et de Brudzinski.

Le 23 mai, ces symptômes s'accompagnent de vomissements et de quelques épisodes délirants. Devant cet ensemble de signes, on porte le diagnostic de syndrome méningé d'origine probablement bacillaire et la malade est dirigée vers le Centre de Streptomycinothérapie de Purpan où elle entre ce même jour, le 23 mai.

A l'entrée dans le service, la malade très amaigrie, présente une asthénie très marquée. La température est très irrégulière entre 37° 6 et 40°. Elle accuse des céphalées et une rachialgie intenses, des vomissements mais pas de constipation. Elle présente en outre un syndrome méningé très net, avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski. Un examen du fond d'œil révèle un œdème papillaire bilatéral, les limites de la papille sont invisibles, cependant que les motilités extrinsèque et intrinsèque ne sont pas touchées. Par ailleurs, on note l'existence d'un signe de Romberg, mais l'examen systématique des différents appareils ne révèle rien de suspect, et en particulier les poumons, tant au point de vue clinique que radiologique sont normaux.

Une cuti-réactoin, pratiquée le 23 mai, devient nettement positive le 24. Le diagnostic de méningite tuberculeuse est confirmé par les examens complémentaires.

Une ponction sous-occipitale pratiquée le 24 mai ramène un liquide hypertendu, clair, contenant 140 cellules, 0 gr. 70 d'albumine, 7,14 de chlorures, 0,65 de glucose. L'examen direct d uculot de centrifugation ne révèle pas de bacilles de Koch, par contre une culture sur milieu de Lowenstein viendra confirmer l'étiologie tuberculeuse de cette méningite.

Le traitement par la streptomycine est aussitôt entrepris :
— par voie générale : 1 gr. 50 en 6 injections intramusculaires.
— par voie intra-rachidienne : 5 cgr. en injections sous-occipitales.

Sous l'influence de cette thérapeutique, la température descend peu à peu pour atteindre pour la première fois la normale le 13 juin et se stabiliser définitivment à partir du 20 août, cependant qu'un clocher thermique très net se manifeste à chaque ponction. Les signes méningés disparaissent rapidement, l'état général s'améliore, on note une reprise de poids toujours régulière ; les règles momentanément disparues reparaissent le 24 juin et reviennent ensuite régulièrement. Des examens répétés du fond d'œil montrent une régression progressive de l'œdème papillaire pour devenir normal à partir du 21 juin.

Par ailleurs, l'examen du liquide céphalo-rachidien va suivre la même évolution favorable. Les chlorures, après un maximum à 7,32 le 15 juin, vont se stabiliser aux environs de 7,20 tandis que les cellules tomberont à 20 et l'albumine à 0,60.

Devant cette amélioration relativement rapide, le traitement intra-rachidien sera suspendu le 2 août après 13 injections atlo-occipitales (avec un total de 0,65) tandis que le traitement général sera encore poursuivi à la même dose de 1,50, le rythme des injections étant ramené à 4 par jour depuis le 4 septembre.

Un bilan, pratiqué le 5 septembre, montre :
— un examen clinique entièrement négatif (disparition de tout signe méningé et encéphalique, reprise de poids importante) ;
— un cliché pulmonaire normal ainsi que l'examen ophtalmologique ;
— la formule liquidienne donne : 7 gr. 20 de chlorures, 0,60 d'albumine et 20 cellules.

Cependant, un examen O.-R.-L. révèle la présence d'un nystagmus spontané en position extrême du regard à droite et à gauche ; quelques oscillations à l'épreuve de Romberg, sans tendance nette à la chute. Enfin, une hyperéflectivité très nette à l'épreuve rotatoire.

Toutefois, devant cet état très satisfaisant, la malade est autorisée à quitter le service le 5 septembre à condition de continuer à domicile pendant 1 mois, la streptomycine par voie générale dont elle a reçu dans le service : 156 grammes.

Revue par la suite régulièrement, son état de « guérison

actuelle » se maintenait encore le 1er juin 1950, date de sa dernière consultation au service.

En résumé : Méningo-encéphalite tuberculeuse en apparence primitive hospitalisée et mise en traitement 14 jours après les premiers signes de localisation encéphalique. Malgré la gravité des manifestations initiales, l'amélioration se dessine dès les premières injections et ne fera que s'accentuer au cours de l'évolution, se terminant par une guérison relativement précoce mais cependant durable, au bout de 7 mois de traitement.

OBSERVATION N° 64

D... (Antoinette), âgée de 21 ans, entre dans le service le 1er juillet 1949 pour une méningite tuberculeuse survenue au décours d'une primo-infection dont le début remonte au mois de novembre 1948.

Vers la mi-juin 1949, cette jeune malade se plaint de céphalées tenaces, présente quelques vomissements faciles et l'on note dès ce moment, une légère raideur de la nuque. La température en outre oscille autour de 38°. Le médecin traitant soupçonne une participation méningée et l'adresse au Centre de Streptomycinothérapie.

A l'entrée, elle présente un assez bon état général et une lucidité parfaite. Elle accuse simplement une céphalée frontale persistante, mais pas de vomissements. La température est à 38° 3. Les règles ont disparu depuis 2 mois environ. L'examen neurologique révèle une légère raideur de la nuque, un signe de Kernig et de Brudzinski et une hyperesthésie cutanée importante. Il n'y a pas de troubles moteurs, ni sphinctériens, mais une raie vasomotrice nette. On n'observe aucune manifestation encéphalique clinique. L'examen viscéral reste négatif et une radiographie pulmonaire ne montre qu'une réaction ganglionnaire au niveau des hiles en rapport avec sa primo-infection.

Il existe un léger flou papillaire bilatéral au fond d'œil. La cuti-réaction est normalement positive. L'examen du liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu, contenant 500 cellules, 1 gr. 20 d'albumine et 6 gr. 70 de chlorures. On ne trouve pas de bacilles à l'examen direct, mais de nombreuses colonies pousseront par la suite sur le milieu de Lowenstein.

Le jour même, le traitement est institué :

— 2 gr. par voie intra-musculaire,

— 0 gr. 05 par voie sous-occipitale.

Dès la première ponction, la malade présente un syndrome d'engagement bulbaire nécessitant un traitement d'urgence : tête basse, injection lente intra-veineuse de sérum glucosé, magnésien, hypertonique, lobéline et cardiazol.

Les phénomènes s'amendent en 5 jours et l'on injecte le 7 juillet 0,05 de streptomycine par voie sphénoïdale. Le 9 juillet on reprend les ponctions sous-occipitales qui sont dès lors bien supportées.

Une éruption cutanée survenue le lendemain sera enrayée par des antihistaminiques de synthèse.

La température cependant est longue à redescendre. Un clocher thermique se manifeste à l'occasion de chaque ponction. Elle présente un caractère oscillant et ne se stabilisera que le 12 août. L'apyrexie ne s'installera définitivement que 10 jours plus tard.

L'amélioration se poursuit régulièrement. Les signes méningés physiques et fonctionnels ont disparu au bout de 2 mois. Le poids suit une courbe régulièrement ascendante.

L'image pulmonaire demeure inchangée.

Le F. O. plus long à régresser conserve encore le 9 septembre, un flou papillaire bilatéral du côté nasal et ne sera définitivement normal que le 17 janvier 1950.

Dans le liquide céphalo-rachidien, on observe dans un premier temps une légère chute du taux des chlorures qui atteignent leur minimum, 6 gr., le 16 juillet, mais remontent ensuite régulièrement pour se maintenir aux environs de 7 gr. à partir du 30 août.

Parallèlement, les cellules amorcent une chute très nette dès le début tandis que l'albumine descend progressivement.

Le traitement intra-rachidien est suspendu le 7 septembre : à ce jour, le liquide céphalo-rachidien contient : 7 gr. de chlorures, 0,70 d'albumine et 27 cellules.

La streptomycine par voie générale est ramenée à 1 gr. 50 à partir du 2 septembre.

L'amélioration se poursuit par la suite sur tous les plans et les règles réapparaissent le 15 septembre. Le traitement général est cependant continué encore longtemps et ne sera arrêté que le 4 avril 1950 au dixième mois de la maladie. A ce moment, le liquide céphalo-rachidien contient 7 gr. 35 de chlorures, 15 cellules et 0 gr. 20 d'albumine. La malade aura

reçu dans le service : 446 grammes d'antibiotique par voie générale et 1 gr. par voie sous-occipitale, en 20 ponctions.

La sortie du service ne sera autorisée que le 1er juin, après 2 mois de surveillance médicale.

A ce jour, l'examen clinique s'avère entièrement négatif. La reprise de poids est de 5 kg. depuis l'entrée. Les règles reviennent périodiquement. Le fond d'œil est normal ainsi que la composition du liquide céphalo-rachidien.

En résumé : Méningite tuberculeuse survenue au décours d'une primo-infection. Un syndrome d'engagement bulbaire, apparu à l'occasion de la première ponction sous-occipitale, nécessite l'utilisation momentanée de la voie sphénoïdale, mais ne se renouvelle pas lors de la reprise de la première voie. Amélioration lente mais progressive se terminant par la guérison clinique et biologique, au bout de 10 mois de traitement (*figure* 4).

OBSERVATION N° 65

P... (Marinette), 23 ans, entre dans le service le 18 février 1949 avec le diagnostic de syndrome méningé d'étiologie probablement bacillaire.

Cette malade a présenté à l'âge de 17 ans, un long épisode intestinal fébrile durant plusieurs mois qui semble pouvoir être rapporté à une typhobacillose. A 18 ans, survient un épanchement pleural droit séro-fibrineux, cependant peu abondant, mais d'évolution torpide. Après une assez longue période d'amélioration, apparaît au début du mois de février 1949 un syndrome grippal auquel fait suite un syndrome méningé qui nécessite son hospitalisation.

A l'entrée, la malade, légèrement amaigrie, asthénique, présente une céphalée tenace et quelques vomissements. La température est à 39°5. Le cycle menstruel est perturbé depuis 1 mois environ. Les signes physiques méningés se caractérisent par une légère raideur de la nuque, des rachialgies et un signe de Kernig très marqué. Elle est à demi-somnolente, indifférente au milieu extérieur, marque même une certaine hostilité lorsqu'on la dérange. Il n'y a pas de troubles moteurs ni sensitifs et l'examen viscéral est par ailleurs cliniquement négatif.

Cependant, une radiographie permet de découvrir une miliaire pulmonaire en pleine évolution.

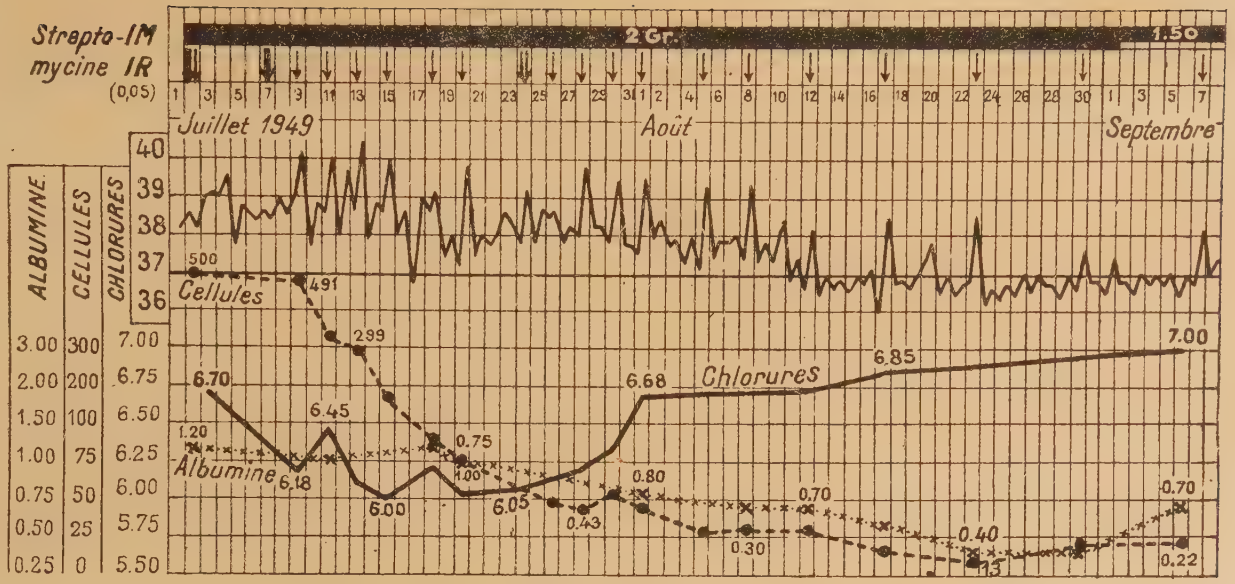


FIGURE 4. — Évolution de la température et du syndrôme liquidien au cours d'une méningite tuberculeuse (observation 64) traitée par la streptomycine. "Guérison actuelle".

Il n'y a pas de tubercules choroïdiens au fond d'œil, simplement une légère hyperhémie de la papille droite.

La cuti-réaction est négative.

Une ponction lombaire, pratiquée le jour même, ramène un liquide opalescent, légèrement hypertendu, qui contient : 1 gr. 40 d'albumine, 450 cellules et 6 gr. 31 de chlorures. L'examen direct du culot de centrifugation ne montre pas de B. K., mais une culture sur milieu de Lowenstein donnera naissance, après 40 jours, à de nombreuses colonies de bacilles.

Le traitement est entrepris dès l'entrée par les deux voies générale et locale, suivant la technique habituelle.

Une défervescence lente s'amorce au bout de quelques jours et la température va se stabiliser aux environs de 38° le 11 avril. L'apyrexie s'installera définitivement à partir du 1er mai. Les signes méningés et encéphaliques suivent une évolution parallèle, ainsi que l'image radiologique. Le fond d'œil redevient normal le 14 mars.

Le taux des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien suit une courbe rapidement ascendante et atteint, pour la première fois, 7 gr. le 16 mars, pour y demeurer jusqu'au 28 avril, date de l'arrêt du traitement intra-rachidien. A ce jour, les cellules, après une descente toujours régulière, ne sont plus qu'au nombre de 21. Par contre, le taux de l'albumine : 1 gr. 30, n'a pas été sensiblement modifié.

Le 16 juin, apparaissent quelques bourdonnements d'oreilles, accompagnés de vertiges, phénomènes rapportés à l'action toxique de la streptomycine. On ramène alors à 1 gr. 50 la dose journalière d'antibiotique.

Au cours des mois suivants, bien que le poids reste stationnaire, l'état général demeure excellent, sans qu'aucun fait nouveau ne survienne, permettant, le 18 novembre, l'arrêt de la streptomycine par voie générale, après 9 mois de traitement. Elle aura reçu 385 grammes et 0 gr. 70 en 14 injections sous-occipitales.

Le 27 novembre, son bilan de sortie s'établit ainsi :

— E. G. excellent. — Apyrexie complète ;
— poids stationnaire ;
— examen clinique : entièrement négatif ;
— image radiologique normale ;
— fond d'œil : normal ;
— cuti-réaction : positive ;
— liquide céphalo-rachidien normal, avec 0.50 albumine, 2, 4 cellules, 7 gr. 22 chlorures.

Persistance de quelques bourdonnements d'oreille et de vertiges nocturnes. Cette malade est suivie régulièrement à la consultation du service et sa « guérison actuelle » s'est maintenue jusqu'à présent.

En résumé : Méningo-encéphalite tuberculeuse associée à une miliaire pulmonaire chez une jeune fille de 23 ans. Le traitement, entrepris précocément, amène une amélioration progressive des phénomènes méningo-encéphaliques et de la localisation pulmonaire, qui se termine par la « guérison » 9 mois après le début, guérison qui se maintient toujours à l'heure actuelle.

OBSERVATION N° 66

D... (Odette), 20 ans, entre dans le Service le 12 avril 1949 pour syndrome méningé d'étiologie probablement tuberculeuse.

On ne relève chez elle aucun antécédents bacillaires familiaux ou personnels.

Le 2 avril, apparaît brutalement une céphalée tenace, qui persiste les jours suivants et nécessite l'alitement. Le 11 avril, elle s'accompagne de vomissements faciles et d'un mouvement fébrile à 38°5.

Le médecin, appelé en consultation, soupçonne une atteinte méningée et adresse la malade au Centre de Streptomycinothérapie où elle est admise le 12 avril. A l'entrée, elle se plaint d'une lassitude extrême, mais conserve toute sa lucidité. L'état général est peu satisfaisant, la température à 39°5. Les céphalées sont toujours aussi intenses, mais les vomissements ont disparu. L'examen révèle une légère raideur de la nuque, un signe de Kernig net et une hyperesthésie cutanée. Les réflexes sont normeaux, il n'y a pas de troubles des oculo-moteurs, ni des manifestations encéphaliques.

L'examen viscéral est négatif et une radiographie pulmonaire montre une image strictement normale. Cependant, on découvre 2 tubercules choroïdiens au niveau de la papille droite. La cuti-réaciton est fortement positive.

La ponction lombaire laisse écouler un liquide clair, hypertendu, qui contient : 340 cellules, 1 gr. 60 d'albumine et 6 gr. 68 de chlorures. Bien que l'on ne trouve pas de bacilles de Koch à l'examen direct, on porte le diagnostic de méningite tuberculeuse qui sera d'ailleurs confirmé 29 jours

plus tard par la pousse de nombreuses colonies de bacilles sur milieu de Lowenstein.

Le traitement est aussitôt institué à raison de :

— 2 grammes par jour, par voie intra-musculaire ;

— 0,05 par voie sous-occipitale, suivant la technique habituelle.

La température conserve longtemps un caractère oscillant et ne se stabilisera, aux environs de 38°, que le 15 juillet, 105me jour de la maladie. L'apyrexie définitive s'installera le 1er août ou 140me jour. Quelques troubles encéphaliques : somnolence, photophobie, irritabilité se manifestent les jours suivants et persisteront pendant 2 mois environ. Une éruption morbilliforme, apparue le 20 avril, est rapidement jugulée par les antihistaminiques de synthèse. Les signes méningés, toutefois, régressent lentement. L'image pulmonaire demeure inchangée.

Au fond d'œil, les tubercules choroïdiens disparaissent très rapidement, mais un flou papillaire, du côté nasal droit, persiste jusqu'au 18 novembre. Le fond d'œil ne sera normal qu'à partir du 3 décembre.

Dans le liquide céphalo-rachidien, les chlorures, après une chute momentanée, remontent régulièrement au bout d'un mois et se stabilisent aux environs de 7 grammes le 7 juillet. Les cellules diminuent rapidement, mais l'albumine demeure à un taux à peu près constant. La dernière atlo-occipitale est pratiquée le 18 juillet. A ce jour, le liquide céphalo-rachidien contient : 1 gr. 60 d'albumine, 44 cellules et 7 grammes de chlorures.

La dose journalière d'antibiotique est ramenée, le 1er juillet, à 1 gr. 50, puis à 1 gramme le 4 septembre, devant la persistance du bon état général.

L'évolution se poursuit de manière toujours satisfaisante, le poids augmente régulièrement, les signes méningés et encéphaliques ont disparu dès le 4me mois et l'on envisage, au mois de janvier, l'arrêt du traitement général. Une ponction de contrôle, pratiquée le 4 janvier 1950, ramène un liquide de composition sensiblement normale avec : 0 gr. 30 d'albumine, 4,2 cellules, 7 gr. 22 de chlorures.

Le traitement par voie générale sera donc suspendu au bout de 9 mois, le 14 janvier 1950.

La malade aura reçu à ce jour :

— 325 grammes de streptomycine par voie générale ;

— 1 gr. 10 en 22 ponctions sous-occipitales.

Après une surveillance d'une dizaine de jours, elle est autorisée à quitter le service le 23 janvier.

Le bilan de sortie montre :
— un état général excellent ;
— une reprise de poids de 12 kilogrammes depuis le début ;
— un cycle menstruel régulier ;
— un examen clinique absolument négatif.

Il ne persiste qu'une légère hypoexcitabilité labyrinthique bilatérale.

L'image radiologique est normale, ainsi que le fond d'œil et le liquide céphalo-rachidien.

Cette malade est, par la suite, revue régulièrement à la consultation du service et aucun fait nouveau n'est venu jusqu'ici infirmer le diagnostic de « guérison actuelle ».

En résumé : Méningite tuberculeuse isolée, en apparence primitive, chez une jeune fille de 20 ans. Quelques troubles encéphaliques se manifestent au cours du traitement mais ne persistent pas. L'apyrexie est longue à s'installer, mais la « guérison » sera le terme de cette méningite après 9 mois de traitement ininterrompu.

Deuxième groupe : « Echecs ».

OBSERVATION N° 19

F... (Georgette), 15 ans, entre dans le Service le 18 février 1948, 10 jours après les premières manifestations cliniques d'un syndrome méningé.

Le 8 février, en effet, la jeune malade se plaint d'une céphalée isolée qui s'accompagne bientôt de photophobie, de vomissements et de constipation.

En même temps, la température s'élève à 38°5. Le 17 février, apparaissent des troubles psychiques importants, marqués par de la confusion mentale et des phénomènes délirants. Devant ce tableau, son médecin conseille l'hospitalisation d'urgence et elle sera admise le lendemain au Centre de Streptomycinothérapie.

A l'entrée, l'état général est très atteint, la température est à 39°5. La malade présente une photophobie intense. Les signes méningés sont au complet, les troubles encéphaliques persistent. L'image radiographique décèle une grosse réac-

tion ganglionnaire bilatérale. Le fond d'œil est normal. La cuti-réaction est positive, mais on ne peut retrouver la date exacte de la primo-infection.

Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire contient : 1 gr. 40 d'albumine, 323 cellules, 6 gr. 25 de chlorures. L'examen du culot de centrifugation ne montre pas de bacilles de Koch.

Bien que l'on n'ait pu avoir de confirmation bactériologique, le diagnostic de méningite tuberculeuse est porté à l'aide de syndromes radiologique et biologique et le traitement est aussitôt mis en œuvre à raison de :

— 1 gr. de streptomycine par voie générale ;
0,05 par voie intra-rachidienne.

La température amorce très rapidement une courbe descendante et se stabilisera en apyrexie dès le 15 mars.

Les signes encéphaliques disparaissent complètement au bout de 1 mois 1/2.

Les signes méningés regressent plus lentement.

Le fond d'œil restera normal jusqu'au début du mois de juillet.

Le taux des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien, après une légère chute, remonte régulièrement pour atteindre 7 grammes lors de la dernière ponction, le 24 avril. L'état général ne cesse de s'améliorer, le poids augmente régulièrement jusqu'au début du mois de juillet. Mais le 10 juillet, alors que la malade est toujours sous traitement général, surviennent quelques phases d'excitation et de dépression. Les vomissements reprennent, très abondants, nécessitant l'administration de sérum physiologique et de sérum glucosé.

L'examen du liquide céphalo-rachidien confirme une reprise évolutive de la maladie avec un taux de chlorures à 6 gr. 96, 1 gr. 8 d'albumine et 42 cellules.

Cependant, l'état de la malade ne fait que s'aggraver, la température monte continuellement, le pouls devient irrégulier. Le 27 juillet, la ponction lombaire révèle l'apparition d'un blocage rachidien. Le fond d'œil montre une atrophie optique bilatérale et le décès survient le 31 juillet, au cours d'une syncope.

La malade aura reçu dans le service :

— 175 gr. 800 de streptomycine par voie générale ;
— 0 gr. 85 par voie intra-rachidienne, en 17 ponctions (P. L.).

En résumé : Méningo-encéphalite tuberculeuse en ap-

parence primitive chez une adolescente de 15 ans. Signes encéphaliques prédominants. Le traitement, entrepris 10 jours après les premiers signes de début clinique, amène une amélioration très rapide qui persiste durant 5 mois. A ce moment, survient une reprise évolutive inaccessible à la thérapeutique, entraînant le décès après une courte période d'aggravation progressive.

OBSERVATION N° 54

N... (Francine), 14 ans 1/2, entre dans le Service, le 31 mars 1949, avec le diagnostic de méningite tuberculeuse, en vue d'un traitement à la streptomycine.

On ne retrouve pas de notion de primo-infection dans les antécédents, mais cette jeune malade est restée en contact avec un bacillaire, du mois de mai au mois de novembre 1948.

Le 22 mars, apparaissent quelques céphalées frontales non calmées, par les analgésiques banaux, qui persistent les jours suivants. Le 25 mars, elles s'accompagnent de rachialgie et d'une élévation de température à 38°. A ces prénomènes, se surajoutent bientôt de la photophobie, quelques vomissements et de l'agitation nocturne. Une ponction lombaire, pratiquée par le médecin traitant, le 30 mars, montrant une chlorurachie à 4 gr. 09, la malade est adressée immédiatement au Centre de Streptomycinothérapie où elle est admise le lendemain.

A l'entrée, les signes généraux sont graves. La température à 39°5. Le trépied méningitique est au complet. La malade, couchée en chien de fusil, est sujette à des poussées d'obnubilation praoxystiques. On met facilement en évidence une raideur méningée, un signe de Kernig et de Brudzinski, il existe une paralysie oculaire gauche avec ptosis, mydriase et inégalité pupillaire. Les réflexes rotuliens sont abolis. L'examen viscéral s'avère négatif et une radiographie pulmonaire donne une image normale. Le fond d'œil est normal, la cutiréaction franchement positive.

Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction sous-occipitale contient : 122 cellules, 0,70 d'albumine et 6 gr. 90 de chlorures. On ne trouve pas de bacilles de Koch à l'examen direct, mais de nombreuses colonies poussent sur milieu de Lowenstein au bout de 33 jours.

En présence du syndrome liquidien, on porte le diagnostic de méningite tuberculeuse et l'on entreprend aussitôt le traitement : 2 grammes par voie générale, intra-musculaire et 0,05 par voie sous-occipitale.

La température, d'abord oscillante, se stabilise aux environs de 38°, à partir du 18 avril. L'apyrexie complète ne s'installera que le 1er mai. Parallèlement, les signes généraux s'améliorent, le poids augmente régulièrement, les signes méningés et encéphaliques s'amendent et disparaissent au mois de juin. La paralysie du III gauche régresse totalement.

Le fond d'œil reste toujours normal.

La chlorurachie ne cesse d'augmenter et atteint 7 gr. 30 lors de la dernière ponction, le 27 mai. Les cellules diminuent régulièrement et ne sont plus qu'au nombre de 33 à la fin du traitement intra-rachidien, tandis que l'albumine à 1 gr. 40 n'a cessé d'augmenter depuis le début.

A partir du mois de juin, la malade entre en convalescence et l'on ramène à 1 gr. 50, le 1er juillet, la dose journalière d'antibiotique par voie générale.

Cet état persiste jusqu'à la fin octobre. A ce moment, la pesée de la malade accuse un amaigrissement de 2 kg. 400 depuis le mois précédent. Bien que la température ne soit pas élevée, on envisage la possibilité d'une reprise évolutive et l'on pratique une ponction sous-occipitale de contrôle, le 2 novembre, qui confirme cette éventualité. Le liquide céphalo-rachidien recueilli contient en effet : 276 cellules, 1 gr. 80 d'albumine et 6 gr. 33 de chlorures.

Le traitement intra-rachidien est repris, mais les signes méningés et encéphaliques réapparaissent, la température remonte et le décès survient en hydrocéphalie, dans la nuit du 5 novembre 1949.

La malade a reçu dans le service : 341 gr. 300 de streptomycine par voie générale, ininterrompue et 0 gr. 65 en 13 ponctions sous-occipitales.

En résumé : Méningo-encéphalite tuberculeuse isolée, en apparence primitive chez une adolescente de 14 ans 1/2. Etat très grave à l'entrée bien que les premiers signes n'aient fait leur apparition que 8 jours auparavant. Le traitement provoque une régression complète du syndrome clinique et biologique au bout de 3 mois. Cet état de « guérison apparente » se maintient pendant 5 mois, mais à ce moment une légère chute de poids fait soupçon-

ner une reprise évolutive, qui se confirme bientôt et entraîne le décès malgré la reprise précoce du traitement intra-rachidien.

OBSERVATION N° 68

M... (René), 19 ans, entre dans le Service le 30 juillet 1949, pour une méningite tuberculeuse, au cours d'une primo-infection banale.

Les premiers signes d'imprégnation bacillaire remontent au début du mois de janvier 1949. Depuis ce moment, l'état général ne s'est jamais bien relevé, le malade restant toujours subfébrile, mais les premiers symptômes de localisation méningée n'apparaissent que vers le 20 juillet. A cette époque, le malade commence à se plaindre de céphalées, présente quelques vomissements et quelques troubles gastro-intestinaux.

Le 28 juillet, le médecin traitant découvre un signe de Kernig et conseille l'hospitalisation au Centre de Streptomycinothérapie.

A l'entrée, le malade, très amaigri, anorexique, se plaint toujours de céphalées, mais les vomissements ont disparu. Il présente une constipation opiniâtre. La température est à 39°5. Les signes méningés sont marqués par une raideur de la nuque et un signe de Kernig nets. Il existe une raie vasomotrice persistante. Les réflexes tendineux sont légèrement diminués, mais il n'y a pas de Babinski. Le malade est parfaitement conscient et l'on ne peut mettre en évidence de manifestations encéphaliques.

L'image pulmonaire montre une grosse réaction ganglionnaire bilatérale. Le fond d'œil est normal, la cuti-réaction fortement positive.

Une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien clair, non hypertendu, contenant : 517 cellules, 2 gr. 60 d'albumine, 6 gr. 25 de chlorures. Bien que l'examen direct du culot de centrifugation ne montre pas de B. K., on porte devant ce syndrome clinique et liquidien, le diagnostic de méningite tuberculeuse et le malade est aussitôt mis en traitement à raison de 1 gr. 50 de streptomycine par voie générale et 0 gr. 05 par voie intra-rachidienne sous-occipitale.

La température prend dès lors un caractère oscillant, entre 37° et 40°. Elle descend lentement, mais un clocher

thermique marque chaque ponction. Elle se stabilise le 23 septembre, mais n'atteint jamais une apyrexie franche. Malgré la persistance de la céphalée, les signes méningés tendent à s'améliorer. L'image radiologique reste inchangée, le fond d'œil est toujours normal.

Lesc hl rures, dans le liquide céphalo-rachidien suivent une courbe régulièrement ascendante et atteignent, pour la première fois, le taux de 7 grammes, le 5 octobre. Les cellules sont toujours très nombreuses et l'albumine stationnaire.

Depuis le 25 août, on adjoint les sulfones au traitement, à raison de 12 cgr. par jour, par voie générale et 0 gr. 05 par voie sous-occipitale associée à la streptomycine. Cette médication sera poursuivie jusqu'au 27 octobre.

A ce moment, la température remonte aux environs de 38°5.

Les chlorures redescendent depuis le 25 octobre.

Les céphalées persistent, accompagnées de quelques nausées et de troubles vasomoteurs, avec rougeur de la face et du cou, très marqués.

On entreprend un traitement au para-amino-salicylique à partir du 3 novembre. Les chlores amorcent une nouvelle ascension, mais les signes fonctionnels méningés demeurent.

La température que se maintenait entre 37° et 37°8 depuis le 10 novembre, reprend à partir du 21 décembre et ne redescendra plus malgré la continuation de la streptomycinothérapie par voie générale et intra-rachidienne.

Le P. A. S. est arrêté le 5 décembre, tandis que l'on reprend les sulfones jusqu'au 1er janvier. Malgré ce traitement intensif, les chlores continuent de baisser, tandis que l'albumine augmente, les cellules demeurant à un taux stationnaire.

A partir du mois de janvier, l'état général ne cesse de s'aggraver. Le 16, apparaît un œdème bilatéral au fond d'œil. Depuis ce jour, la manœuvre de Queekenstedt révèle la formation d'un blocage au niveau de la base qui nécessite la mise en place d'nne sonde intra-ventriculaire, par le professeur Lazorthes, le 19 janvier.

Malgré cela, l'aggravation se poursuivra sur tous les plans jusqu'au décès qui surviendra en hydrocéphalie, le 1er mars 1950.

Le malade aura reçu au cours de son hospitalisation :

— 311 grammes de streptomycine par voie générale ;

— 2,50 par voie intra-rachidienne, dont :

— 2 gr. 05 par voie sous-occipitale ;

— 0 gr. 20 par voie sphénoïdale ;

— 0 gr. 25 par voie ventriculaire.
— 470 grammes de para-amino-salicylique ;
— 7 gr. 23 de sulfones par voie générale ;
— 0 gr. 50 par voie sous-occipitale.

En résumé : Méningite tuberculeuse survenue au décours d'une primo-infection banale. Sous l'effet de la thérapeutique une certaine amélioration clinique et biologique se dessine qui persiste pendant 5 mois sans jamais atteindre cependant la guérison parfaite. Au bout de ce temps s'amorce une reprise évolutive qui entraînera l'issue fatale après une longue période d'aggravation progressive, malgré la mise en place d'une sonde ventriculaire nécessitée par un blocage haut situé.

OBSERVATION N° 69

D... (Liliane), 17 ans, méningite tuberculeuse, survenue au cours du traitement d'une miliaire pulmonaire.

Les premiers signes d'imprégnation bacillaire remontent au mois de juin 1949, mais sans localisation particulière. Le virage tuberculinique ne s'effectue cependant que vers le 10 août. Une radiographie effectuée à cette époque, montre les images micronodulaires, disséminées dans les deux champs pulmonaires et la malade est adressée au Centre de Streptomycinothérapie où elle entre le 22 août.

A l'entrée, la malade, amaigrie, dyspnéïque, présente une asthénie marquée. La température est à 39°. Les examens clinique et radiologique confirment l'existence de la miliaire et le liquide de tubage gastrique contient de nombreux B. K.

La recherche systématique des signes de dissémination encéphalo-méningés s'avère entièrement négative.

Par ailleurs, les règles ont disparu depuis le mois d'août et l'on retrouve quelques bacilles acido-alcoolo-résistants dans les urines ; la rate est légèrement percutable.

En outre, l'examen du fond d'œil montre un léger flou des contours à droite, signe qui impose une vérification liquidienne. Celle-ci est pratiquée le 27 août. Mais la composition du liquide céphalo-rachidien s'avère entièrement normale avec 0 gr. 30 d'albumine, 0,6 cellules et 7 gr. 25 de chlorures. On ne trouve d'ailleurs pas de B. K. à l'examen direct du culot de centrifugation.

On entreprend donc le traitement par la seule voie générale à raison de 1 gramme par jour.

Une amélioration rapide se dessine sur le plan clinique, mais la température reste longtemps oscillante entre 37°-38°5. L'apyrexie ne s'installera que le 4 octobre. L'image radiologique se nettoie progressivement.

Vers le 15 octobre, la température remonte et s'accompagne de légères céphalées et de sensations nauséeuses. On évoque aussitôt la possibilité d'une localisation méningée, mais le fond d'œil est normal et le poids a augmenté de 3 kilogrammes en 8 jours. On associe le P. A. S. au traitement, mais l'ascension thermique se poursuit. On pratique une nouvelle vérification liquidienne, mais la pression est normale, ainsi que la composition du liquide céphalo-rachidien.

On arrête le P. A. S. et la température redescend lentement, mais restera entre 37° et 38°.

Le fond d'œil que l'on suit régulièrement, montre, le 19 novembre, un léger flou papillaire bilatéral. Le 21, apparaissent quelques céphalées, accompagnées de vomissements et une raideur vertébrale discrète. Une ponction sous-occipitale s'impose, qui ramène un liquide nettement perturbé, avec : 155 cellules et 6 gr. 80 de chlorures. En outre, le 29 novembre, l'examen du fond d'œil révèle l'existence d'un œdème papillaire bilatéral.

Le traitement intra-rachidien est immédiatement entrepris.

Une légère amélioration clinique et biologique se dessine et persiste jusqu'au 10 janvier. A ce moment, l'état général s'aggrave, la température monte graduellement. Les céphalées, momentanément disparues, reprennent. Le 16 janvier, apparaissent les premières manifestations encéphaliques : obnubilation, agitation et confusion. La malade est transférée dans le service de neurochirurgie pour mise en place d'une sonde intra-ventriculaire. Celle-ci sera maintenue jusqu'au 28 janvier 1950.

Cependant, l'aggravation se poursuit. La température reste aux environs de 40°, les crises d'agitation se succèdent.

Le 24 janvier, le fond d'œil montre une grosse stase papillaire bilatérale.

La voie sous-occipitale est reprise le 31 janvier. A cette date, le taux des chlorures rachidiens n'est plus qu'à 6 gr. 20 et ne fera que descendre par la suite. A la dernière ponction, pratiquée le 9 février, la composition du liquide céphalo-rachidien s'établit ainsi : chlorures 6 gr. 05, 114 cellules,

2 gr. 40 d'albumine. La malade entre dans le coma le 11 février et y demeurera jusqu'au décès, qui survient dans la nuit du 19 février, en hyperthermie.

Durant son hospitalisation, elle a reçu :

— 272 gr. 75 de streptomycine par voie générale ;
— 1 gr. 75 par voie intra-rachidienne dont :
  — 0,90 en 18 ponctions atlo-occipitales ;
  — 0,05 en 1 ponction sphénoïdale ;
  — 0,75 par voie ventriculaire ;
— 45 grammes de P. A. S. pendant sa miliaire.

Ainsi, les observations que nous venons d'exposer présentent une évolution première sensiblement identique, caractérisée par une nette amélioration consécutive à la mise en œuvre du traitement, amélioration qui s'effectue généralement sur tous les plans, clinique, radiologique et biologique et qui devrait permettre d'envisager la possibilité d'une guérison ultérieure. Mais, dans un trop grand nombre de cas, cette régression initiale n'est que temporaire et, après une stabilisation plus ou moins longue, les signes reprennent annoncés souvent par quelques légères manifestations encéphaliques ou une hypochlorurachie et, dès lors, s'effectue une reprise évolutive de la maladie qui semble beaucoup moins accessible à la thérapeutique.

Nous reviendrons ultérieurement sur ces reprises évolutives qu'il convient de distinguer des rechutes véritables et des récidives ; ce dernier terme ne devant s'appliquer qu'aux formes cliniquement et biologiquement « guéries » une première fois, tout traitement ayant été arrêté.

III. - *Les complications :*

Les complications que l'on observe au cours de l'évolution d'une méningite tuberculeuse traitée peuvent revêtir des aspects extrêmement divers et l'étiologie en est souvent très difficile à rechercher. En effet, il est des cas où l'on ne sait si l'on doit incriminer la maladie elle-même ou bien le produit thérapeutique, l'un ou l'autre pou-

vant souvent donner des manifestations identiques. Cependant, bien que cette distinction paraisse quelquefois assez artificielle, nous envisagerons successivement les complications dues au traitement et les complications imputables à la méningite en insistant particulièrement sur celles que nous avons eu l'occasion d'observer.

a) *les complications dues au traitement :*

On a invoqué diverses causes susceptibles de favoriser ces dernières parmi lesquelles le degré de pureté du produit même et la manière dont il est utilisé.

Il est vrai que, en ce qui concerne la toxicité, la dihydrostreptomycine possède de nombreux avantages et si, actuellement, tous les auteurs s'accordent pour affirmer qu'elle peut produire les mêmes accidents neurotoxiques que la streptomycine, ces derniers n'apparaissent toutefois que beaucoup plus tardivement et à des doses plus élevées. Par contre, de nombreux auteurs, HINSCHAW en particulier, ont remarqué qu'en injection intra-rachidienne elle était susceptible de provoquer divers accidents tels que paraplégie partielle, incontinence d'urines, blocage, tous signes témoignant d'une irritation méningée, aussi l'avons-nous bannie de notre thérapeutique locale.

Parmi les complications dues au traitement, il convient de distinguer celles d'importance mineure et celles au contraire présentant une certaine gravité.

Les premières sont quelquefois caractérisées par des *éruptions cutanées* de type allergique, revêtant les aspects les plus divers. Six de nos malades présentèrent, tous avant le 40ème jour, de telles manifestations. Elles revêtent soit le type maculo-papulo-morbilliforme, localisées aux plis cutanés et sur la région dorsale, soit le type rubéoliforme ou scarlatiniforme en larges placards et posent un diagnostic assez délicat avec les différentes fièvres éruptives. Cependant, elles sont généralement de courte durée et un simple traitement à base d'anti-histaminiques de

synthèse suffit à les faire disparaître. Ces manifestations fréquentes au début nous paraissent beaucoup plus rares actuellement. Ceci est peut-être en rapport avec un contrôle plus rigoureux des préparations.

Dans deux cas nous eûmes l'occasion d'observer des *troubles digestifs* avec anorexie, nausées et parfois même vomissements ; ces phénomènes, décrits par de nombreux auteurs, cessent souvent dès que l'on suspend ou que l'on diminue les doses de streptomycine. Cependant, il n'est pas question au cours de l'évolution d'une méningite tuberculeuse d'interrompre la streptomycinothérapie ; nous avons heureusement constaté que l'administration d'antihistaminiques permettait de faire disparaître ces réactions d'intolerance cutanée ou digestive permettant ainsi l'administration ininterrompue de la médication.

On remarque plus fréquemment des signes de toxicité au niveau de l'appareil *cochléo-vestibulaire.*

Ils débutent généralement par une simple *sensation vertigineuse* survenant à l'occasion d'un changement de position : passage de la position couchée à la position assise par exemple. Dans certains cas, il s'agit d'un léger *trouble de l'équilibration* mis en évidence lorsque le sujet, debout et pieds joints, ferme les yeux. On observe alors soit quelques légères oscillations, soit une nette tendance à la chute.

Parfois ce n'est qu'une simple *hypoexcitabilité labyrinthique* uni ou bilatérale qui survient comme la première manifestation toxique et qui sera confirmée par les épreuves caloriques et rotatoires.

Les troubles de l'audition rencontrés assez fréquemment se caractérisent dans la majorité des observations par une légère hypoacousie uni ou bilatérale ou par quelques bourdonnements. Ces différents troubles qui surviennent généralement entre le 15e et le 60e jour du traitement furent retrouvés chez 16 de nos malades soit isolés, soit associés mais ils ne revêtirent en général aucune gravité, probablement en raison de la prudence thérapeuti-

que que nous avons adoptée. Aussi avons-nous poursuivi le traitement sans avoir jamais eu à regretter une telle conduite.

L'évolution ultérieure de ces différentes manifestations paraît susceptible d'amélioration mais cette dernière est extrêmement lente surtout en ce qui concerne les troubles de l'équilibration.

Plus graves sont les accidents observés parfois, au cours même de la ponction et qui peuvent se traduire par des *crises convulsives* ou un *syndrome d'engagement* malgré toutes les précautions désirables et dont nous envisagerons plus loin les moyens thérapeutiques.

Quant à certains accidents nerveux que de nombreux auteurs attribuent à l'antibiotique, en raison même des discussions qu'ils soulèvent, nous préférons les étudier avec les complications dues à la méningite ; ces deux étiologies pouvant cependant être soutenues.

b) *les complications dues à la méningite :*

Il s'agit essentiellement ici de rapporter les *paralysies* que l'on observe au cours de l'évolution de la méningite tuberculeuse, paralysies observées avec une fréquence relativement importante et qui peuvent revêtir des formes extrêmement variées dont il est souvent très difficile de préciser l'étiologie exacte.

Certaines de ces complications peuvent être rapportées à un trouble encéphalique, telles par exemple les hémiplégies dont nous avons pu observer six cas. D'installation rapide, survenant toujours après plusieurs mois de traitement, deux d'entre elles sont apparues même comme terminales, précédant seulement de quelques jours l'issue fatale. Une, dont nous rapportons plus loin l'observation (n° 12), qui s'accompagnait d'ailleurs de paralysie faciale et d'aphasie, subit les jours suivants une certaine amélioration.

Par contre, la dernière fut d'installation progressive

et débuta par une monoplégie brachiale gauche, après quelques jours de traitement, à laquelle fit suite une paralysie flasque du membre inférieur gauche, persistant jusqu'au décès. Dans un cas on n'observa qu'une simple monoplégie brachiale droite, deux autres malades présentèrent seulement des phénomènes parétiques, l'un au niveau du bras gauche, l'autre au niveau de la face. Ainsi, ces phénomènes encéphaliques peuvent se manifester à des degrés divers mais leur étiologie est extrêmement discutée et pour certains auteurs, la cause première devrait en être attribuée à l'action toxique même de l'antibiotique. Il est possible que cette étiologie puisse être parfois retenue, mais en présence d'une hémiplégie qui évoque l'ancienne méningite en plaque de l'adulte, et qui régresse alors que le traitement se poursuit, il semble préférable d'en attribuer la cause à la maladie elle-même.

Les *troubles mentaux* se rencontrent aussi assez fréquemment au cours de l'évolution de la maladie. Il s'agit soit de manifestations délirantes aiguës, soit de confusion mentale, soit au contraire de légers troubles caractériels. Dans une observation ces troubles firent leur apparition au bout de quelques jours de traitement et disparurent ensuite sans que l'on modifie la thérapeutique ; dans un autre cas, par contre, ces manifestations ne firent que s'aggraver tout au long de l'évolution.

Les *troubles vasculaires*, relativement fréquents, revêtent le plus souvent une forme transitoire et il n'est pas rare de voir apparaître chez de nombreux malades des périodes d'aphasie temporaires ou d'éclipses visuelles.

Chez quatre malades apparut une *paraplégie spasmodique* et l'une d'elle ne fut découverte qu'à l'occasion du premier lever, quelques mois après la mise en traitement. Elle s'améliora d'ailleurs mais très légèrement par la suite et cette malade, dont nous rapportons plus loin l'observation, magré son apparente guérison clinique, ne peut marcher que soutenue.

Il semble probable que ces syndromes paraplégiques,

à type de myélite transverse, proviennent d'un processus de pachyméningite qui provoque ainsi une compression médullaire dont le pronostic fonctionnel reste toujours réservé ; mais il est permis de penser qu'une myélite nécrosante peut aussi se développer exceptionnellement sans l'appoint d'un pachyméningite localisée.

Enfin, parmi ces complications de la méningite tuberculeuse, il en est une particulièrement grave, la *névrite optique*, dont nous avons pu observer deux cas. Son étiologie est très discutée et si de nombreux auteurs l'attribuent à l'action toxique de l'antibiotique, d'autres au contraire, ne lui reconnaissent comme étiologie que la maladie elle-même.

En ce qui nous concerne, nous partageons l'opinion de G. Bonamour et Allemand qui affirment que « Rien n'autorise, d'après les connaissances cliniques actuelles, à dire qu'il existe des accidents névrétiques dues à la streptomycine. Tous les cas de cécité par atteinte du nerf optique signalés chez ces malades sont dûs à la méningite tuberculeuse pour laquelle ils sont traités ».

Les deux observations que nous reproduisons ci-dessous concernent deux malades qui ont présenté au cours de l'évolution de l'affection une paraplégie d'installation brutale pour le premier, de constitution progressive chez le second. Cependant, la poursuite du traitement a emmené chez tous les deux une régression presque complète et n'a point empêché une terminaison favorable qui s'est maintenue jusqu'à présent.

OBSERVATION N° 32

P... (Jean), 27 ans, entre dans le service le 9 avril 1948, avec le diagnostic de méningite tuberculeuse.

On ne retrouve aucune notion de primo-infection à l'interrogatoire. Les premiers signes de sa maladie apparaissent à la fin du mois de mars et se caractérisent par une céphalée, d'abord intermittente, puis continue, qui s'accompagne bientôt d'une constipation opiniâtre.

Un mouvement fébrile s'amorce, qui va se fixer bientôt aux alentours de 39°. Le médecin, consulté, pratique une ponction lombaire, dont les résultats déterminent l'admission du malade au Centre de Streptomycinothérapie.

A l'entrée, le malade, pâle, amaigri, présente une prostration extrême, entrecoupée de périodes d'agitation. Il est couché en chien de fusil et tourne le dos à la lumière. La température est à 39°. La céphalée persiste, ainsi que la constipation, mais il n'y a pas de vomissements. Les signes méningés sont nets : raideur de la nuque, signes de Kernig et Brudzinski. Les pupilles sont en mydriase et l'on note un strabisme important.

La radiographie pulmonaire ne montre que quelques calcifications hilaires traduisant une primo-infection déjà ancienne. Le fond d'œil est normal, la cuti-réaction positive. Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire, contient 4 grammes d'albumine, 242 cellules et 5 gr. 84 de chlorures.

Le traitement est aussitôt entrepris à raison de 2 grammes de streptomycine par voie générale, que l'on ramène à 1 gr. 50 le 25 mai et 0,05 par voie intra-rachidienne lombaire.

La température descend progressivement, mais ne se stabilisera que le 40^{me} jour, tandis que l'apyrexie ne s'installera que le 21 juin 1948. Les céphalées diminuent d'intensité. Les signes méningés s'atténuent, mais on constate bientôt une diminution des réflexes rotuliens et achiléens des deux côtés. Le fond d'œil normal à l'entrée, montre un flou papillaire bilatéral le 21 avril. Le 21 juillet, un œdème papillaire se manifeste à droite, puis à gauche, une semaine plus tard.

Dans le liquide céphalo-rachidien, les constantes se rapprochent rapidement de leur taux normal, mais ne l'atteignent pas ; l'albumine oscille entre 2 grammes et 3 gr. 50, les cellules entre 60 et 100, les chlorures aux environs de 6,90. Le traitement intra-rachidien sera toutefois interrompu le 31 juillet. A ce jour, le liquide céphalo-rachidien contient : 65 cellules, 3 gr. 20 d'albumine, et 6 gr. 88 de chlorures. Le malade aura ainsi reçu par cette voie, 1 gr. 1 de streptomycine en 22 ponctions.

L'état général s'améliore cependant progressivement, les signes méningés ont disparu.

Vers la fin de septembre, le malade accuse des douleurs lombaires en même temps que s'installe une rétention d'uri-

nes qui persiste les jours suivants, nécessitant des cathétérismes répétés. Le 25 octobre, survient brusquement une paraplégie d'emblée complète. Le malade ne peut effectuer aucun mouvement volontaire avec ses membres inférieurs, pas plus avec la racine du membre qu'avec les orteils. Par contre, on mobilise facilement et sans résistance les divers segments intéressés. Surélevés, ils retombent lourdement sur le plan du lit.

L'hypotonie musculaire est évidente, les masses musculaires de la cuisse et de la jambe sont molles, sans consistance ; les muscles s'affaissent et s'étalent, les articulations relachées, permettent des mouvements plus poussés. Les réflexes tendineux rotuliens et achiléens sont totalement abolis, la recherche du réflexe médiopubien entraine une légère réponse des adducteurs de la cuisse, le signe de Rossolimo est net des deux côtés. Les réflexes cutanés abdominaux sont présents : les supérieurs sont normaux, les inférieurs paraissent diminués, le réflexe cutané plantaire aboli à droite est indifférent à gauche, par contre, l'excitation du bord interne du pied montre un signe de Meije, très net à droite et seulement ébauché à gauche. L'exploration de la sensibilité montre une anesthésie complète à tous lesmodes : au niveau des deux membres, la limite supérieure, difficile à préciser, déborde en avant la racine de la cuisse et en arrière la ligne bi-iliaque. La sensibiilté profonde paraît grossièrement conservée. La rétention d'urines est toujours totale, elle exige un cathétérisme biquotidien. Le malade est constipé.

Par ailleurs, la température est rigoureusement normale, le psychisme parfait, en dehors des douleurs lombaires, en général sourdes, mais parfois lancinantes constantes, bilatérales, avec prédominance à droite, irradiant vers la région inguinale ou fessière ; le malade n'accuse aucun trouble fonctionnel, en particulier aucun phénomène d'ordre encéphalique, aucun signe d'hypertension crânienne.

Cependant, pour contrôler l'état de la méninge intracrânienne on pratique, le 26 octobre, une *ponction sous-occipitale*. Sur le malade couché, la pression est à + 5 cm. d'eau, l'épreuve de Queckenstedt-Stockey est normale. On recueille un liquide clair contenant : cellules 7, albumine 0,20, chlorures 6,80. La ponction et la soustraction liquidienne par voie haute, sont très bien tolérées : on n'enregistre aucun malaise ni céphalées, ni vomissements, aucune modification de la courbe de température. Le malade reste rigoureusement apyrétique.

Le lendemain, on pratique une *ponction lombaire*. La pression assise est de 50, la compression des jugulaires n'entraîne aucune modification, le blocage est total. Le liquide recueilli est franchement xanthochromique, citrin, il coagule spontanément, la formule cytochimique est la suivante : cellules 11, albumine 60 grammes par litre, chlorures 6,80. La soustraction liquidienne, bien que très limitée par suite du blocage entraine une douleur transitoire à type radiculaire. La température vespérale reste normale. Aussi, le lendemain, on pratique une nouvelle rachicentèse qui, cette fois, est suivie de l'injection lente de 5 ctg. de streptomycine dissoute dans 3 cc. de sérum physiologique. Cette injection intra-rachidienne est mal supportée : le malade accuse aussitôt après des douleurs vives qui persisteront les jours suivants, exigeant l'administration d'une médication opiacée. Au bout de 48 heures, la température s'allume, prend le type oscillant, 37° le matin, 38° le soir et s'installe.

Devant le risque d'une poussée évolutive de la méningo-encéphalite et malgré l'existence d'une formule cytochimiquement normale dans le liquide recueilli par ponction sous-occipitale, on décide de reprendre l'administration locale de l'antibiotique, mais uniquement par la voie haute.

Une première injection atlo-occipitale de 5 centigrammes de streptomycine, le 4 novembre, est suivie d'une sédation de la température et des signes fonctionnels ; deux jours après une deuxième injection, le 6 novembre, la température devient rigoureusement normale et s'y maintiendra par la suite.

On abandonne alors cette thérapeutique locale et on se contente de poursuivre la streptomycine générale par voie intra-musculaire, à la dose de 1 gr. 50 par jour. Cette dose quotidienne sera ramenée à 1 gramme le 4 janvier 1950 (le malade a alors reçu un total de 450 grammes de streptomycine) puis à 0,75 le 2 février. La thérapeutique continue sera interrompue seulement le 4 juillet 1949.

Durant cette longue période, on assiste à une très lente amélioration de la paraplégie. Une escharre sacrée, apparue précocement, cicatrisera lentement. La mobilisation des articulations, entreprise de façon systématique, permettra d'éviter ankylose et arthrite d'immobilisation, mais les mouvements volontaires restent totalement abolis pendant des mois, à l'exception, cependant, de quelques petits mouvements parcellaires des orteils à droite. Les douleurs spontanées ont disparu, mais les troubles objectifs de la sensibilité persistent.

Par contre, l'état général et encéphalo-méningé restent

satisfaisants. Le fond d'œil sensiblement normal, révèle seulement une légère décoloration de la papille gauche.

Le 9 mars, soit plus de 4 mois après le début clinique de la complication, une ponction lombaire est pratiquée. La pression assise est de 50 cm. d'eau, les épreuves montrent un blocage presque complet : la compression des jugulaires provoque une ascension manométrique à 65, suivie d'un retour très lent et saccadé au taux initial. Par contre, la contre épreuve abdominale montre une ascension rapide et une chute absolument symétrique. Après soustraction de 10 cc. d'un liquide encore légèrement xanthochromique, la pression est de 17 cm. d'eau, elle monte lentement à 25 par l'épreuve de Queckenstedt mais se maintient à ce chiffre, même après l'arrêt de la compression des jugulaires.

L'examen cyto-chimique montre une dissociation albuminocytologique très nette, mais une chlorurachie normale : cellules 3,8, albumine 2,5, chlorures 7,10. On n'injecte pas d'antibiotique.

La paraplégie est maintenant en voie de régression sensible, la motilité de la jambe droite est partiellement possible, par contre, l'impotence du M. I. G. reste totale, l'amyotrophie bilatérale est très marquée. La sensibilité superficielle est presque complètement rétablie. Les réflexes tendineux rotuliens et achiléens sont présents. A droite, on ne note pas de signe de Babinski, mais une ébauche de signe de Meige et un signe de Rossolimo très net, à gauche seulement, une ébauche du signe de Rossolimo. Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux, les crémastériens absents.

Le 9 avril, une ponction lombaire donne les résultats suivants :

— Pression assise : 46 — 70 — 46 (descente lente) ;

— Cellules 70, albumine 2,00, chlorures 7,27.

Le 8 juin : cellules 4, chlorures 7,35.

Le traitement général est interrompu le 4 juillet 1949, dans le cours du 16me mois, après une dose totale de 580 grammes de streptomycine par voie intra-musculaire.

La régression se poursuit accélérée par les massages et la mécanothérapie.

Le malade remue bien la jambe gauche et assez bien la droite. Il peut faire quelques pas dans sa chambre, aidé par un camarade ou en prenant appui sur un mur ou une chaise.

La température est toujours rigoureusement normale, son état général excellent.

Il quitte le service le 4 novembre 1949, après 19 mois

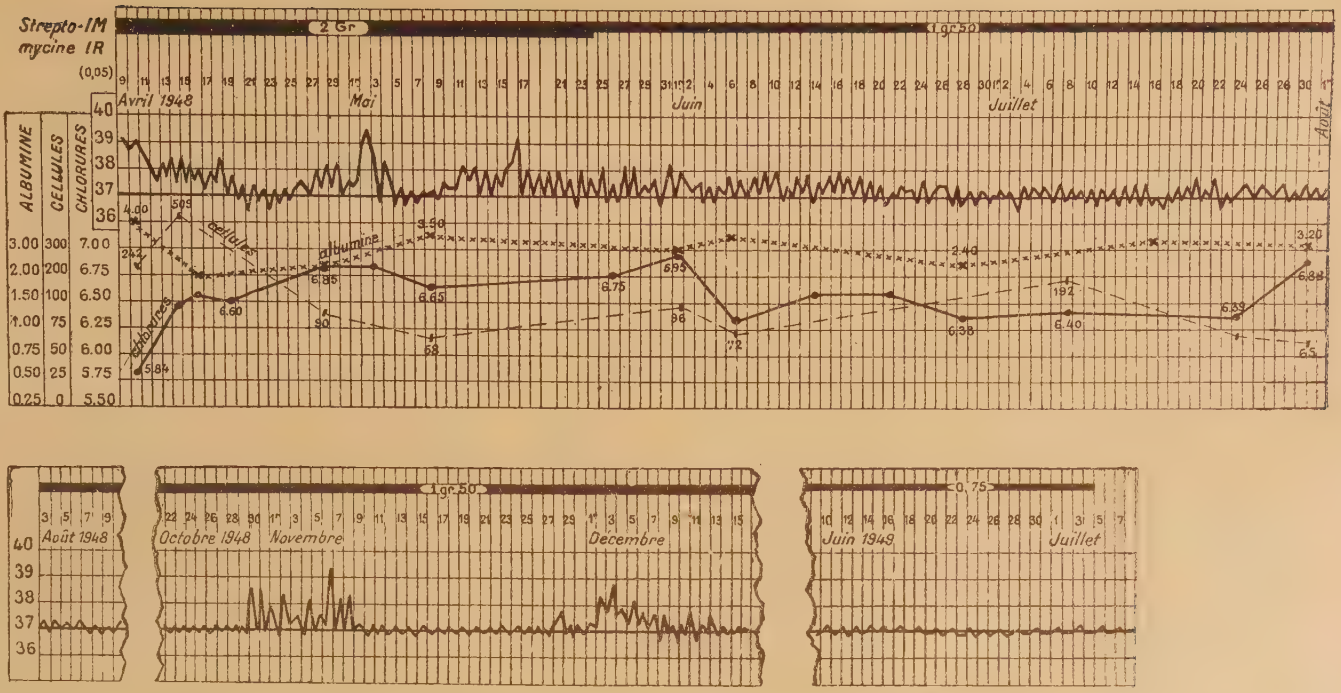


FIGURE 5. – Méningite Tuberculeuse traitée par la streptomycine évoluant vers la "guérison" malgré l'apparition d'une paraplégie et d'un blocage au cours du traitement.

de séjour à l'hôpital, dont 15 de streptomycinothérapie ininterrompue.

Ce malade est suivi régulièrement à la consultation du service et son état de guérison se maintenait encore le 1er juin 1950, en même temps que sa paraplégie avait considérablement régressé.

En résumé : Méningo-encéphalite tuberculeuse d'apparence primitive chez un homme de 27 ans au cours de laquelle survient après 7 mois de traitement une paraplégie d'emblée complète. L'existence d'un blocage rachidien bas situé nécessite l'administration momentanée d'antibiotique par voie haute et par voie basse cette dernière mal supportée devant être bientôt abandonnée. Cependant, cette hémiplégie régresse sensiblement sous l'effet de la streptomycine et n'entrave en rien l'évolution favorable de la méningo-encéphalite qui se termine par la guérison, après 15 mois de traitement ininterrompu (*fig.* 5).

OBSERVATION N° 56

E... (Jeanine), 13 ans, entre dans le Service le 2 mai 1949, envoyée par son médecin, le docteur Lyon, pour syndrome méningé.

On ne retrouve aucune atteinte pathologique dans ses antécédents familiaux ou personnels, si ce n'est une «grippe» en apparence bénigne, évoluant en 8 jours environ, au mois de décembre 1948.

Le début se manifeste par l'apparition brutale d'une céphalée intense, le 24 avril 1949, et d'un état nauséeux, sans élévation de température. Celle-ci n'apparaît que trois jours plus tard, atteignant 39°5 en même temps que les signes fonctionnels deviendront plus marqués. Le docteur Lyon, appelé à ce moment, constate un syndrome méningé très net et pratique une ponction lombaire qui montre une hyperalbuminose à 1,20, une glycorachie à peu près normale (0,25), ainsi que le taux des chlorures 7,35. L'examen cytologique révèle l'existence de quelques rares cellules.

Une cuti-réaction faite ce jour là, s'avère positive, sans qu'il soit possible de retrouver la notion du virage.

Un traitement à la pénicilline et aux sulfamides étant

resté sans effet, le médecin soupçonnant une méningite tuberculeuse, conseille l'hospitalisation au Centre de Streptomycinothérapie où elle est admise le 2 mai 1949.

A l'entrée, la malade présente un état infectieux aigü avec signes généraux très marqués et température à caractère oscillant, avoisinant 40° le soir. Elle accuse des céphalées intenses, des douleurs vives au niveau de la nuque, accompagnées de constipation opiniâtre, mais sans vomissements. La raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski sont nets. On observe une raie vaso-motrice persistante. Au fond d'œil, on découvre un léger œdème papillaire bilatéral, mais il n'y a pas de modifications de la motilité intrinsèque ni extrinsèque de l'œil. Il n'y a pas de manifestations encéphaliques.

L'examen viscéral est négatif. L'image pulmonaire ne montre qu'une simple surcharge hilaire bilatérale, avec accentuation de l'arbre broncho-vasculaire.

La nature tuberculeuse de ce syndrome méningé va être affirmée par les examens complémentaires.

Le liquide céphalo-rachidien, recueilli par ponction sous-occipitale qui ramène un liquide clair, contient 3,6 d'albumine, 6,5 chlorures et 305 cellules. L'examen du culot de centrifugation met en évidence la présence d'un bacille acido-alcoolo-résistant, que viendra confirmer la culture sur Lowenstein où pousseront de nombreuses colonies de B. K.

Le traitement par la streptomycine est aussitôt mis en œuvre :

— 1 gr. 50 par voie générale ;
— 0 gr. 05 par voie intra-rachidienne sous-occipitale.

Dans un premier temps, la température reste irrégulière, puis oscillante avec des rémissions matinales, cependant que se produit une amélioration clinique très nette avec disparition presque complète des signes méningés. Toutefois, le taux des chlorures restant anormalement bas et la température ne dessinant pas une descente rapide, on associe à la streptomycine un traitement par les sulfones, à raison de 120 milligrammes par jour à partir du 2 juin 1949 et jusqu'au 4 août (en tout : 7 gr. 32). La température descend progressivement et va se stabiliser bientôt en apyrexie à partir du 24 juin, cependant que persisteront des clochers thermiques importants, à l'occasion de chaque ponction sous-occipitale.

Dans le même temps, le taux des chlorures augmente régulièrement, mais ne dépassera 7 grammes que le 18 août

(7 gr. 02), tandis que l'albuminorachie et les cellules n'atteindront leur minimum qu'à cette date : respectivement 0,90 et 33. Le traitement intra-rachidien est suspendu à ce moment.

Les lésions du fond d'œil persistent longtemps, avec un important œdème papillaire bilatéral accompagné, le 5 juillet 1949, d'une hémorragie importante à droite.

Il ne deviendra normal qu'à partir du 1er octobre 1949.

Le 24 octobre, la malade est autorisée à se lever, mais on constate à ce moment qu'elle ne peut se tenir sur ses jambes. Elle présente une impotence fonctionnelle totale et une grosse amyotrophie. En outre, les réflexes rotuliens et achiléens sont exagérés et il existe un clonus très net de la rotule des deux côtés. Mais pas de signe de Babinski. On a en outre une impression de contracture à la mobilisation passive des membres. L'état général s'améliore toujours et le poids augmentant progressivement, la streptomycine par voie générale est ramenée à 1 gramme par jour en 4 injections, à partir du 21 septembre 1949. Les règles, disparues depuis la fin avril 1949, réapparaissent le 26 octobre 1949. Un érythème scarlatiniforme accompagné d'une élévation de température à 40° se déclare le 27 octobre, mais cède rapidement aux antihistaminiques de synthèse.

Le 3 novembre, le P. A. S. est associé au traitement général, à raison de 12 grammes par jour.

Un abcès médicamenteux, localisé au niveau de la face supéro-externe de la fesse gauche, sera incisé et traité par la pénicilline à raison de 400.000 unités jour, pendant 3 jours. La température descend rapidement pour revenir à la normale le 7 novembre.

L'état général, momentanément atteint, reprend son évolution favorable.

Les règles reviennent périodiquement par la suite, mais s'accompagnent toujours d'accidents staphylococciques (orgelets, le 15 décembre et le 8 janvier 1950, suppuration au niveau d'un ongle incarné à l'orteil gauche le 4 février).

Parallèlement, le poids augmente régulièrement pour atteindre 53 kg. 500 le 26 janvier. Le fond d'œil est normal depuis le 2 octobre.

Une atlo-occipitale de contrôle est pratiquée le 16 janvier 1950, dont les résultats sont entièrement satisfaisants : chlorures 7,29, albumine 0,30, cellules 4,6.

Le traitement par voie générale est suspendu le 3 février 1950. Elle a reçu à cette date :

— 335 grammes de streptomycine intra-musculaire ;

— 1,15 grammes de streptomycine intra-rachidienne ;
— 270 grammes de P. A. S. ;
— 7 gr. 32 de sulfones ;
— 1.150.000 unités de pénicilline.

Elle sort du service le 10 février 1950, après 10 mois de traitement, dans un état général excellent, reprise de poids importante, apyrexie complète, image radiologique normale, F. O. normal, cuti-réaction normalement positive. Il ne persiste qu'une atrophie musculaire assez marquée au niveau des membres inférieurs. La malade ne peut marcher que soutenue, mais il y a cependant un gros progrès dans ce domaine.

Elle est par la suite revue régulièrement à la consultation externe.

Le 14 juin 1950, son état de « guérison actuelle » se maintenait toujours, mais les séquelles paraplégiques l'empêchent encore de se déplacer par ses propres moyens.

En résumé : Méningite tuberculeuse en apparence primitive présentant une évolution régressive dès la mise en œuvre thérapeutique. Apparition, 6 mois après le début, d'une paraplégie spasmodique qui s'atténuera légèrement par la suite. L'amélioration de la méningite ne cesse cependant de se préciser et la « guérison » en sera le terme, au bout de 10 mois de traitement ininterrompu, malgré la persistance de séquelles importantes au niveau des membres inférieurs (*fig.* 6).

Nous n'insisterons pas davantage sur ces complications dues à la méningite tuberculeuse, complications plus amplement détaillées dans la thèse actuellement en préparation de notre ami CASSAN.

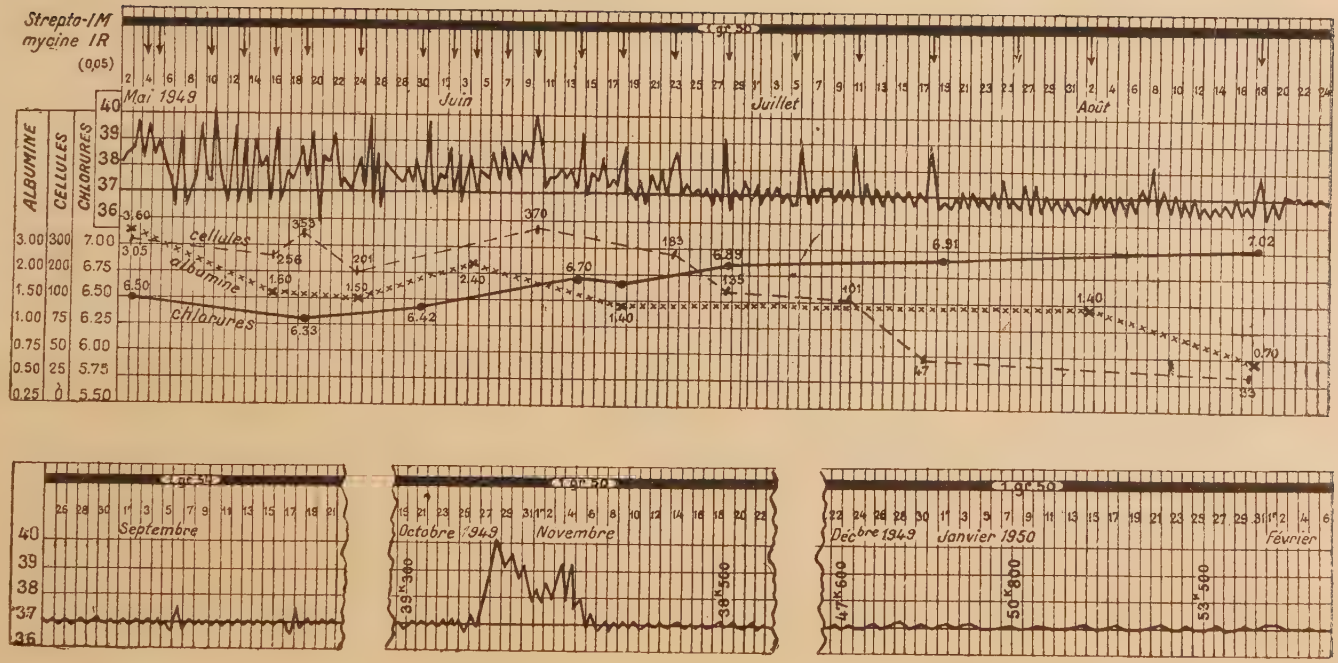


FIGURE 6. — Méningite Tuberculeuse guérie malgré l'app irition d'une paraplégie au cours du traiteent.m

4) *Les rechutes et leur évolution :*

Avant d'entreprendre toute étude clinique, il convient de différencier les rechutes proprement dites des *reprises évolutives* de la maladie. Ces dernières surviennent en effet alors que le traitement antibiotique n'a pas encore été interrompu et après une rémission temporaire, pouvant faire présager d'une stabilisation ultérieure durable : mais leur apparition est par cela même beaucoup plus précoce et dans la majorité des cas elles se manifestent alors que la guérison n'est pas encore parfaite.

Tel fut le cas pour 10 de nos malades.

Les délais d'apparition en sont extrêmement variables et si parfois elles surviennent dans les premiers jours qui suivent une rémission rapide du syndrome initial, d'autres fois au contraire elles apparaissent après de longs mois de traitement.

Elles s'annoncent généralement par une élévation thermique dont on ne peut préciser l'étiologie ou par quelques manifestations encéphaliques le plus souvent minimes qui posent cependant l'indication formelle d'un contrôle liquidien et d'un examen du fond d'œil. Dans ces conditions chez ces malades encore hospitalisés, donc sous surveillance stricte, on pourra précocément affirmer la reprise évolutive si toutefois la chlorurachie était redevenue auparavant normale, ainsi que le fond d'œil. Mais chez trois malades la récidive se manifesta par l'installation brutale d'un coma traduisant une distension ventriculaire aiguë qui amena très rapidement le décès.

On doit d'ailleurs observer une extrême prudence dans l'évaluation du pronostic de ces récidives car elles apparaissent beaucoup plus graves que le premier épisode et ne précèdent généralement que de quelques jours ou de quelques semaines l'issue fatale.

Beaucoup moins fréquentes sont les *rechutes* et les *récidives* proprement dites, ce terme devant être en effet réservé à toute nouvelle manifestation de la maladie, sur-

venue après suspension complète de la thérapeutique chez des sujets cliniquement et biologiquement guéris. Parmi nos 84 observations, 4 seulement peuvent ici trouver leur place.

En effet, ces quatre malades, dont l'observation pour trois d'entre eux sera rapportée plus loin, avaient quitté le service quelque temps auparavant en excellent état général et sans aucune séquelle physique ou biologique de leur maladie. Trois firent une rechute précoce, entre le 1er et le 3me mois, chez le quatrième par contre elle ne se déclara qu'après 13 mois de « guérison apparente » ce qui constitue un sérieux préjudice à l'évaluation du pronostic ultérieur basé sur la durée du temps de latence. Aussi la simple prudence commande-t-elle de ne jamais affirmer de « guérison définitive » du moins jusqu'à ce qu'une plus grande expérience et le nombre toujours croissant de méningites traitées nous permettent de fixer les délais extrêmes après lesquels le malade ne court plus aucun danger.

Au point de vue clinique les signes observés au moment de l'apparition de la rechute ne diffèrent pas sensiblement de ceux qui ont marqué la première poussée de méningite. Cependant, tout comme à ce moment, il faudra s'efforcer de rechercher les signes avant-coureurs si l'on tient à obtenir un résultat satisfaisant. Aussi devra-t-on suivre périodiquement ces malades et leur faire comprendre la nécessité de se faire examiner dès l'apparition d'un symptôme anormal. Nous ne reviendrons pas sur les signes déjà exposés au cours de la première partie et qui conservent ici plus que jamais toute leur valeur, signes qui, dès leur découverte, imposeront une vérification liquidienne et un examen du fond d'œil.

Dans certains cas, l'évolution de la rechute n'apparaît pas plus sévère que lors de la première poussée, mais la majorité cependant ne réagit plus aussi facilement à l'antibiotique et c'est ainsi que sur nos quatre observations trois évolueront plus ou moins rapidement vers l'issue fatale.

L'exposé des trois observations suivantes nous permettra de compléter cette étude des modalités d'apparition et de suivre l'évolution sous la reprise thérapeutique.

OBSERVATION N° 12

F... (Jean), 21 ans, entre dans le service le 21 janvier 1948 avec le diagnostic de miliaire laryngée et pulmonaire.

Les premiers signes d'imprégnation bacillaire semblent remonter au mois d'avril 1947, époque à laquelle l'état du malade nécessite une hospitalisation de 3 semaines à l'hôpital de Montauban pour un « voile » au niveau du sommet du poumon droit. La cuti-réaction est alors franchement positive, mais plusieurs bacilloscopies restent négatives. Le malade sort de l'hôpital en bon état général, les images radiologiques ayant presque totalement disparu.

Le 13 août 1947 s'installe une pleurésie droite, post-primaire, que l'on ponctionne 1 fois et qui évolue un mois environ. Au bout de ce temps, l'état général redevient bon avec reprise de poids importante, apyrexie et une radio pulmonaire montre la disparition totale du voile du sommet droit mais un cul de sac droit comblé.

Ce bon état général se maintient jusqu'en novembre 1947. A ce moment apparaît une légère gêne à la déglutition, bien que par ailleurs le malade ne se plaigne de rien. Cependant, on pratique un examen radiologique systématique qui permet de découvrir une image granulique. Par ailleurs les signes laryngés vont en s'accentuant, des adénopathies cervicales et sous-maxillaires apparaissent. Un examen de crachats montre des B. K. en abondance. Le malade est alors envoyé à l'hôpital de Purpan où il entre le 21 janvier 1948 pour y subir un traitement à la streptomycine.

A l'entrée, le malade amaigri, anorexique, présente une grosse gêne à la déglutition mais pas d'autres signes fonctionnels, en particulier, pas de dyspnée, pas de toux, pas d'expectoration. La température ne dépasse pas 38°.

L'examen physique s'avère à peu près négatif : simple respiration rude au niveau du sommet gauche, et diminution de l'intensité respiratoire à la base droite.

Par contre, la radiographie révèle l'existence d'une miliaire pulmonaire. L'expectoration est nettement bacillifère.

Au point de vue laryngé, un examen O.-R.-L. permet de porter le diagnostic de maladie d'Isambert.

Par ailleurs, l'examen viscéral s'avère entièrement néga-

tif, en particulier, aucun signe de dissémination méningée. Le traitement par la streptomycine est ensuite institué à raison de 1 gr. 50 par voie générale.

Après 1 mois de traitement, les phénomènes laryngés disparaissent complètement. Les bacilloscopies sont négatives, le poids a augmenté mais le malade est toujours subfébrile. Cependant il est autorisé à rentrer chez lui et quitte le service le 23 février 1948 après 27 gr. 725 de streptomycine. Au cours de son séjour à domicile, l'état général s'améliore progressivement, l'asthénie disparaît, le poids suit une courbe toujours ascendante, et il ne persiste aucun trouble pharyngo-laryngé. En outre, le malade est toujours surveillé radiologiquement.

Le 16 juin 1948, il ressent brusquement des céphalées frontales, accompagnées de vertiges et de quelques nausées. La température est à 38°. Le 19 juin, se surajoutent des vomissements en fusée et une constipation opiniatre. Il n'y a pas de phénomène délirants, pas de troubles sphinctériens, pas de troubles de la motricité oculaire, mais une photophobie intense. Il est hospitalisé une seconde fois le 22 juin 1948 dans le service de streptomycinothérapie.

Les signes généraux sont marqués, l'asthénie et l'anorexie sont totales. Le trépied méningitique est au complet ; les signes physiques méningés sont nets : raideur de la nuque, Kernig, Brudzinski, raie méningitique. En outre, abolition des réflexes rotuliens et achiléens, mais pas de Babinski.

L'examen viscéral est négatif. La radiographie pulmonaire montre une régression nette de la miliaire. Le fond d'œil est normal, le liquide céphalo-rachidien clair, hypertendu, contient 96 cellules, 1 gr. 20 d'albumine et 6,71 de chlorures.

Dès lors le malade est mis d'urgence à la streptomycine.

— par voie générale : 2 gr. par jour en 6 injections ;

— par voie intra-rachidienne lombaire : 0,05 à raison d'une injection tous les 2 jours pendant 6 jours puis tous les 3 jours et ainsi de suite.

La température descend progressivement pour avoisiner la normale au bout d'une dizaine de jours mais se stabilise aux alentours de 37°5 jusqu'au 1er octobre où s'installe l'apyrexie.

Parallèlement, l'état général s'améliore, les signes méningés s'estompent peu à peu, des radiographies pulmonaires répétées montrent une régression progressive des images granuliques. Le fond d'œil est toujours normal, mais le liquide céphalo-rachidien ne revient pas à la normale. Le traitement intra-rachidien est arrêté le 17 août après 10 injections, soit

une dose totale de 0 gr. 50 cependant que le taux des chlorures est à 6,70, l'albuminorachie à 2,10 et les cellules au nombre de 143.

Seule est continuée la streptomycine par voie générale à raison de 2 gr. par 24 heures en 4 injections à partir du 23 septembre puis de 1 gr. 50 en 3 injections à partir du 10 décembre que l'on poursuit jusqu'au 21 janvier 1949, date à laquelle le malade a reçu 358 gr. de streptomycine depuis le début de sa méningite auxquels il faut ajouter 27 gr. 725 administrés lors de sa granulie.

A ce jour, l'état général est excellent, le malade est apyrétique, la reprise de poids a toujours été régulière, la miliaire a disparu radiologiquement, le F. O. est normal, les signes méningés ont disparu, le liquide céphalo-rachidien est sensiblement normal.

Un examen O.-R.-L. révèle l'existence d'une hypo-excitabilité labyrinthique bilatérale plus accusée à gauche en rapport avec une intolérance probable à la streptomycine. Le malade sort du service le 21 janvier avec le diagnostic de « guérison actuelle ».

Cependant, après 2 mois d'apyrexie complète, sans traitement, la température reprend le 21 mars et augmente progressivement jusqu'au 28 où elle avoisine 40°, ce qui nécessite une nouvelle hospitalisation.

A ce moment, le malade présente une somnolence très accusée, rejoignant presque le subcoma et se plaint d'une douleur au niveau de l'hypochondre droit. La palpation révèle en effet l'existence d'un point vésiculaire. Il se tient en chien de fusil dans son lit mais il n'existe pas de Kernig ni de signes méningés, cependant que les réflexes achiléens et rotuliens sont abolis. L'image radiologique est normale. Le fond d'œil montre un léger flou papillaire bilatéral. Le L. C. R. recueilli par ponction lombaire contient 6,70 de chlorures, 1,30 d'albumine et 354 cellules.

L'examen direct du culot de centrifugation n'a pas été fait mais de nombreuses colonies de B. K. poussent rapidement sur Lowenstein.

La streptomycine est reprise immédiatement :

— par voie générale : 2 gr. en 6 injections ;

— par voie intra-rachidienne sous-occipitale : 0,05 à raison d'une injection tous les 2 jours pendant 15 jours.

La température tend à descendre progressivement pour atteindre 37° le 13 avril mais il n'y a pas d'apyrexie nette.

Le 1er avril s'installe une hémiplégie droite avec para-

lysie faciale gauche et aphasie. Malgré cela le malade est conscient et moins obnubilé que précédemment.

Cependant, le liquide céphalo-rachidien n'a aucune tendance à la normalisation, le taux des chlorures demeure anormalement bas tandis que l'albumine et les cellules ne diminuent pas.

L'hémiplégie toutefois est en voie d'amélioration lente, l'aphasie est moins nette mais il persiste de gros troubles trophiques et de la motricité au niveau des membres supérieurs et inférieurs droits.

Le 1er juillet, la manœuvre de Queckenstedt révélant un blocage haut situé, on injectera la streptomycine par voie sphénoïdale dont on fera en tout 5 ponctions en alternant avec la voie sous-occipitale.

A partir de ce jour-là, on associe en outre le Para-amino-salicylique à la streptomycine à raison de 18 gr. par jour per os jusqu'au 22 août.

Malgré ce traitement, les signes généraux s'aggravent, le malade présente une obnubilation progressive qui évolue peu à peu vers le coma ; le fond d'œil est toujours le siège d'un œdème bilatéral, et bien que l'on ait pratiqué 2 injections intra-rachidiennes de sulfones, le 2 et le 7 septembre, à raison de 0 gr. 05 on ne pourra enrayer l'évolution fatale qui se produira le 8 septembre, le malade étant en encéphalite.

Il aura reçu à ce jour, au cours de sa dernière hospitalisation :

— 355 gr. de steptomycine par voie générale ;
— 1,7 de streptomycine par voie intra-rachidienne ;
— 870 gr. de para-amino-salicylique per os ;
— 0,10 de sulfones intra-rachidien.

Ce qui porte à : 740 gr. 725 la dose totale de streptomycine par voie générale et à 2 gr. 20 la dose intra-rachidienne.

Chez ce malade, nous voyons que la rechute s'est manifestée tout d'abord par une élévation anormale de la température, rapidement suivie de troubles encéphaliques prédominants, qui, malgré une amélioration temporaire ont en définitive amené l'issue fatale.

L'évolution de sa méningite et de la rechute se trouve synthétisée dans la *figure 7*.

OBSERVATION N° 13

G... (Geneviève), 12 ans, a été dirigée sur le Centre de Streptomycinothérapie le 3 février 1948.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux.

L'enfant s'est très bien portée jusqu'au mois de décembre 1947 ; elle accuse alors une asthénie très importante avec anorexie. La température s'élève au voisinage de 38°. Quelques jours plus tard surviennent des céphalées diffuses, pulsatiles, accompagnées d'un état nauséeux et plus rarement de vomissements peu pénibles ; les parents sont frappés en outre par l'apparition d'une instabilité caractérielle et d'une certaine irritabilité contrastant nettement avec son caractère habituellement très doux. En même temps, surviennent des myalgies et des douleurs articulaires localisées au genou et aux poignets qui s'avèrent salicylorésistantes. Une radiographie révèle une réaction ganglio-hilaire bilatérale à prédominance gauche. Une ponction lombaire donne issue à un liquide très hypertendu, d'aspect un peu trouble dans lequel on ne décèle pas de bacilles à l'examen direct. Le Professeur Gadrat, appelé en consultation, conseille le transfert immédiat de la malade au Centre de Streptomycinothérapie.

A l'entrée, la fillette, pâle, amaigrie, couchée en chien de fusil, présente une photophobie intense. La température ne dépasse pas 38°, les signes physiques méningés sont nets. Les signes fonctionnels sont marqués par une céphalée atroce, des vomissements brusques. Les phénomènes psychiques se caractérisent par une torpeur très nette sur laquelle se greffent des bouffées d'excitation mentale avec agitation motrice.

Au fond d'œil on découvre de multiples tubercules choroïdiens.

La cuti-réaction est faiblement positive.

La ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu, contenant 90 cellules, 3 gr. d'albumine et 6 gr. 4 de chlorures mais pas de B. K. visibles à l'examen direct.

Le traitement est aussitôt entrepris à raison de :

— 1 gr. par voie générale intra-musculaire ;

— 0,05 par voie lombaire remplacée au bout de 2 semaines par la voie sous-occipitale, à raison de 1 injection tous les 2 jours d'abord puis tous les 3 jours pendant le premier mois.

Les troubles fonctionnels régressent rapidement. Les contractures persistent pour faire place ensuite à une légère

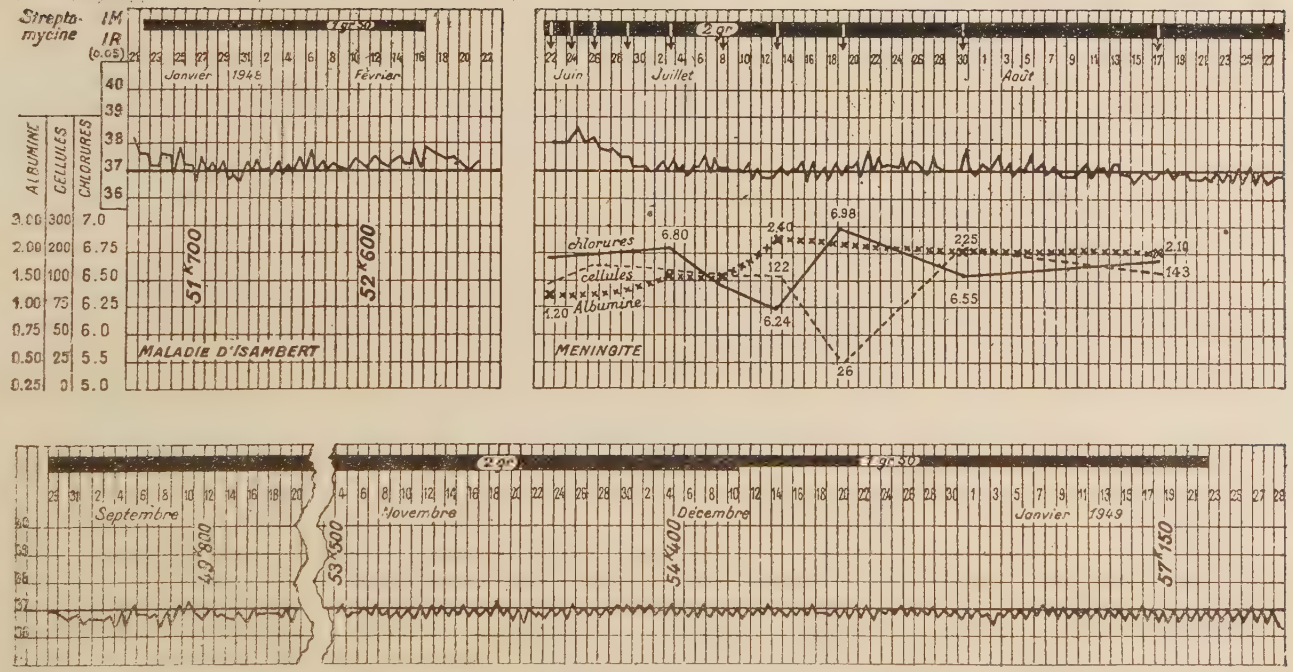


FIGURE 7. — Maladie d'Isambert et miliaire pulmonaire post-pleurétique. Méningite tuberculeuse secondaire traitée avec succès par la streptomycine.

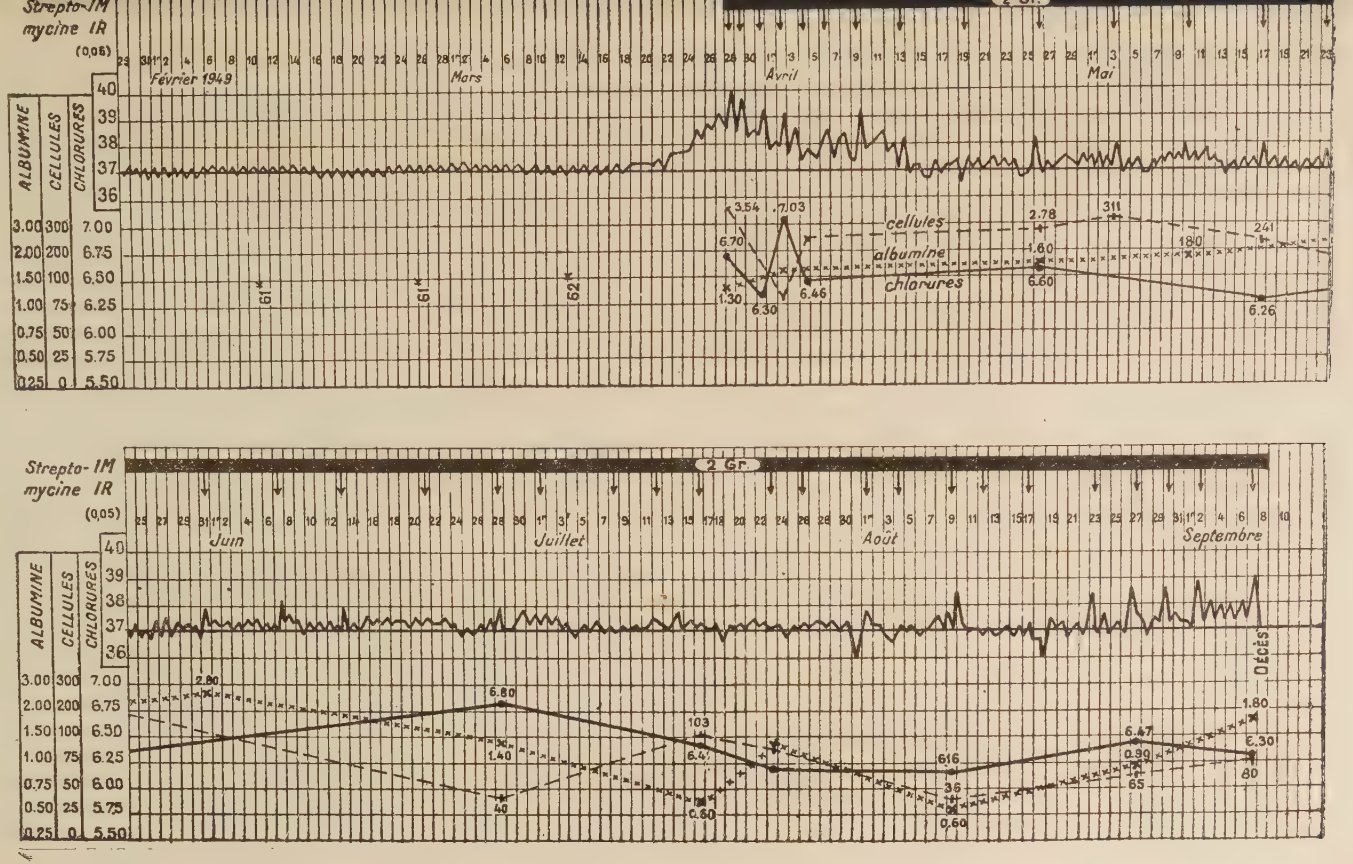


FIGURE 7. (suite) — Rechute de méningite tuberculeuse évoluant vers la mort malgré une amélioration temporaire.

ankylose qui cédera progressivement à des manœuvres très douces de mobilisation.

La température ébauche un lysis rapide puis prend un caractère oscillant cependant que se manifeste un clocher thermique à l'occasion de chaque ponction.

L'évolution cytochimique du liquide céphalo-rachidien n'est pas moins caractéristique : la cytose décroît rapidement, la courbe des chlorures, après une baisse initiale, remonte progressivement à la normale, mais le taux de l'albumine est beaucoup moins rapidement influencé.

Quatre mois après le début du traitement, le liquide céphalo-rachidien contient : 2 gr. 30 d'albumine, 20 cellules et 7 gr. 25 de chlorures. On abandonne alors le traitement intra-rachidien et l'on continue sans interruption le traitement général.

L'enfant aura subi en définitive, 5 ponctions lombaires et 14 ponctions sous-occipitales.

Dès lors, l'amélioration se poursuit régulièrement. Apyrexie complète le sixième mois, augmentation régulière de poids. Au fond d'œil, cicatrisation rapide des tubercules choroïdiens.

En juillet, le fond d'œil est normal, les S. F. et les S. G. ont totalement disparu.

Le traitement est interrompu en septembre après un total de 215 grammes de streptomycine. La malade quitte l'hôpital le 4 octobre avec le diagnostic de « guérison actuelle », puis suivra une longue cure de repos en milieu familial.

Son fond d'œil sera examiné par la suite tous les 15 jours.

Cet état se maintient jusqu'au 5 novembre où apparaît un clocher thermique à 38° 2 en même temps qu'un léger état nauséeux. En l'absence de tout symptôme d'irritation méningée et d'une altération quelconque du fond d'œil, on ne pratique pas de ponction lombaire de contrôle.

Pendant 3 jours la température augmente jusqu'à 40° et à ce moment apparaît une éruption morbilleuse typique avec catarrhe oculo-nasal et bronchite diffuse. Le diagnostic de rougeole ne peut faire aucun doute, d'autant plus que 11 jours auparavant la jeune malade avait été en contact avec une de ses amies en incubation de cette maladie.

L'affection a eu une allure tout à fait banale, l'éruption a disparu en 4 jours et la température est revenue définitivement à la normale. Le poids continue de s'accroître et l'on n'observe aucune séquelle d'ordre psychique ou neurologique.

La malade est depuis suivie régulièrement à la consultation du service et aucun fait nouveau ne survient jusqu'au mois d'octobre 1949. A ce moment, 13 mois après l'arrêt du traitement, survient une légère augmentation de température accompagnée de quelques troubles caractériels. Une nouvelle hospitalisation s'impose qui s'effectue le 11 novembre 1949.

A l'entrée, la température oscille entre 38° et 39°, l'état général est bien conservé, la malade est présente mais légèrement agitée, se plaignant de céphalées.

L'examen révèle une légère raideur de la nuque et un signe de Kernig peu marqué. Par ailleurs on ne découvre pas d'autres manifestations d'ordre neurologique. L'examen viscéral est négatif. Le fond d'œil montre un flou papillaire bilatéral du côté nasal.

Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction sous-occipitale, donne une albuminorachie à 0 gr. 80, une cytorachie à 135 et une chlorurachie à 7 gr.

Le traitement général est repris le jour même et sera complété à partir du 22 novembre par le traitement intrarachidien quotidien par voie sous-occipitale.

Cependant, les signes cliniques et biologiques ne font que s'aggraver durant les 6 premières semaines d'hospitalisation. La température oscille entre 37° et 38°5.

Au fond d'œil le flou papillaire se transforme bientôt en œdème à prédominance droite.

Le syndrome liquidien revêt une extrême instabilité.

Les cellules se maintiennent aux environs de 150, l'albumine est toujours supérieure à ,1 gr., les chlorures aux environs de 6 gr. 70.

Cependant, une relative période de rémission s'étend du début janvier au début mars 1950. L'état général s'améliore, la température semble vouloir se stabiliser. Les chlores rachidiens ont tendance à remonter. Le 14 janvier survient un épisode alarmant, évoquant un engagement cérébral bien que la dernière ponction remonte à 2 jours. Ces phénomènes cèdent au traitement d'urgence et la malade retrouve en quelques heures son état antérieur.

Au mois de mars, s'installe une nouvelle période d'aggravation. La température remonte à 39°, quelques troubles sphinctériens apparaissent. L'examen neurologique montre un déficit moteur du M. I. gauche avec signe de Rossolimo et hyperéflexie tendineuse. Une ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique contenant : 5 gr. 20 d'albumine contre 1 gr. 80 en atlo-occipitale, ce qui authentifie la pré-

sence d'un blocage. Dès lors, les injections thérapeutiques seront faites alternativement par voie haute et par voie lombaire ce qui n'empêche pas le mal de progresser, réalisant peu à peu un syndrome de Brown-Sequard : hémiplégie gauche, hémianesthésie droite, dont les éléments sont mis en évidence par un examen neurologique complet :

1) du côté gauche : du point de vue moteur, une paralysie spasmodique plus marquée au membre inférieur avec syndrome pyramidal, du point de vue sensitif, une abolition de la sensibilité profonde dans le territoire du membre inférieur.

2) du côté droit : syndrome d'hémianesthésie superficielle, nettement diminué : la sensibilité au tact est normale, mais les sensibilités douloureuse et thermique sont perturbées : anesthésie absolue dans le territoire cutané situé au-dessous de la racine D11 (segment médullaire D8), anesthésie relative dans le territoire susjacent jusqu'à la racine D1 (segment médullaire D2).

3) il s'y ajoute enfin des troubles sphinctériens vésicaux à type d'incontinence sans troubles de la défécation et une anesthésie de la région périnéale.

Le reste de l'examen clinique montre l'intégrité du jeu diaphragmatique, des nerfs crâniens. Par la suite, on constatera un certain degré de parésie des muscles du tronc (l'enfant ne peut se tenir assis) et de l'abdomen.

La manométrie du liquide céphalo-rachidien pratiquée par ponction lombaire confirme le blocage, la concentration en albumine de la section médullaire continue à s'élever jusqu'à atteindre 18 gr. le 31 mars, les chlorures sont cependant d'un taux supérieur à ceux du liquide céphalo-rachidien soustrait par atlo-occipitale (6,9 contre 6,70) qui met en évidence une hypertension du liquide à ce niveau : 25 en position couchée.

A partir du 20 mars, l'allure défavorable de l'évolution s'accentue. Le 21 mars, on découvre un œdème papillaire bilatéral avec hémorragie au niveau de l'O. D. La courbe thermique lance une pointe à 40°. A l'agitation des premiers mois succède un calme qui va jusqu'à l'indifférence. La vérification du liquide céphalo-rachidien par atlo-occipitale montre un lquide hypertendu à 30, sans blocage, dont les éléments cytochimiques restent très perturbés :

Le 25 avril :

albumine :	0,80
cellules :	291
chlores en baisse continue ;	6,25

A l'étage médullaire, du point de vue clinique, on assiste à la constitution d'une paraplégie spasmodique, du point de vue biologique, on note ici aussi une baisse continue du taux des chlorures rachidiens (6,58 le 22 avril).

Le dénouement se précipite à partir du 2 mai : au fond d'œil, la stase papillaire apparaît, la conscience s'obscurcit, l'enfant ne reconnaît plus son entourage et entre progressivement dans le coma dans un état d'asphyxie progressive.

La mort survient le 5 mai 1950 à la fin du sixième mois de la rechute, 26 mois après le début du traitement de la méningite.

Cette observation, synthétisée dans la *figure* 8, revêt un intérêt tout particulier en raison même des éléments qui se sont surajoutés à son évolution et à sa propre richesse anatomo-clinique.

On remarque en effet que l'apparition d'une rougeole, maladie anergisante, survenue 1 mois à peine après la sortie, n'a en rien modifié l'état de guérison dans lequel se trouvait la malade à ce moment, car il semble bien peu probable d'attribuer la rechute qui se produisit 12 mois plus tard à son action. Ce fait ne peut donc que confirmer l'état de guérison première. Or, malgré cela, l'atteinte méningée se manifeste à nouveau et avec beaucoup plus d'intensité 1 an plus tard, provenant probablement de la rupture d'un foyer caséeux au niveau des méninges ou d'un réensemencement extérieur, étiologie peu probable.

De plus, à cette occasion, on peut observer que le deuxième épisode fut beaucoup moins sensible à la thérapeutique que le premier et l'on peut se demander si les germes en cause n'étaient point devenus streptomycinorésistants. Enfin, l'apparition d'un syndrome de BROWN-SEQUARD prête à discussion quant à son étiologie et, faute de vérifications anatomiques, on ne sait si l'on doit retenir ici un accident purement vasculaire ou un processus de pachyméningite en plaque.

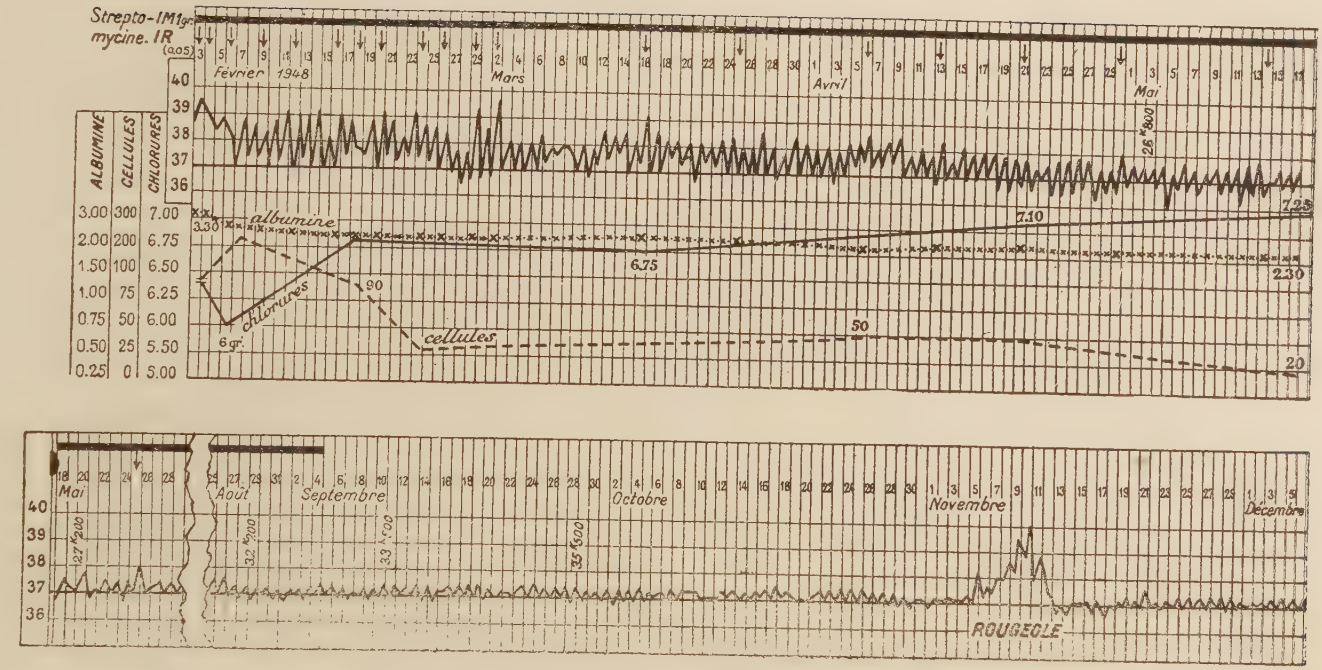


FIGURE 8. — Evolution normale d'une rougeole dans la convalescence d'une méningite tuberculeuse traitée avec succès par la streptomycine.

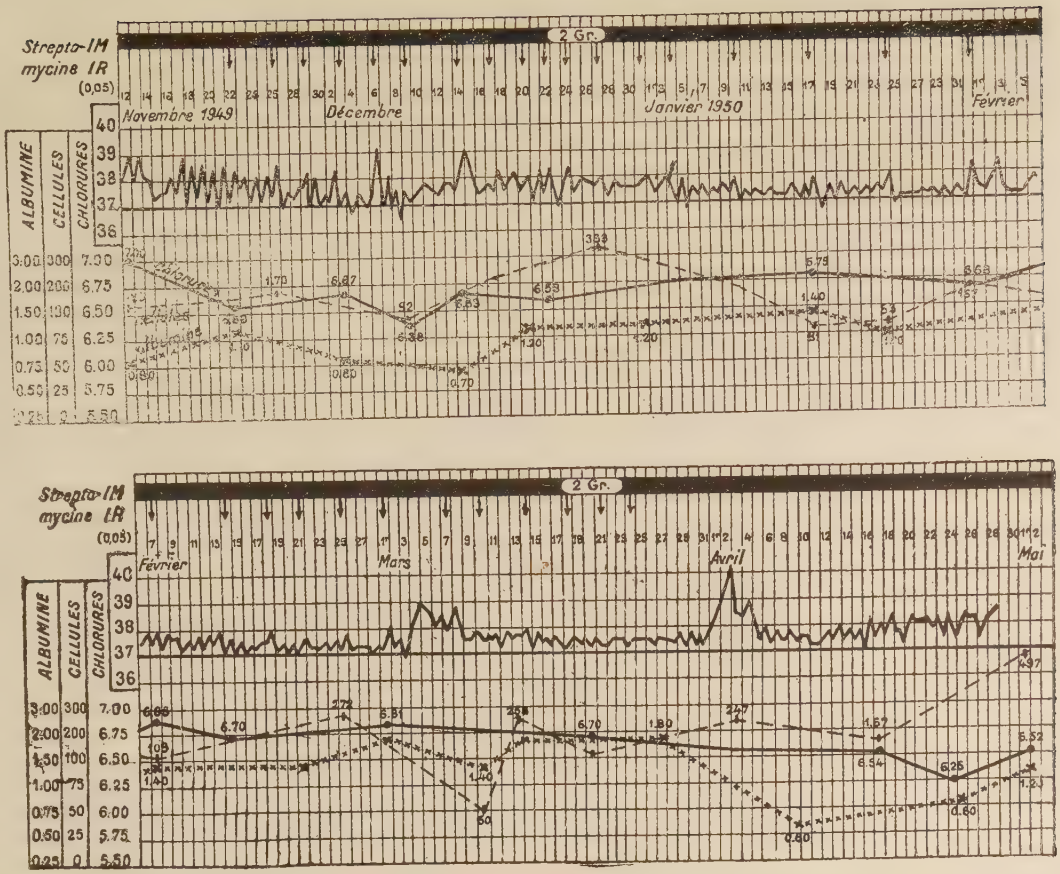


FIGURE 8. (suite) — Rechute de méningite tuberculeuse survenue au bout de 13 mois de "guérison" et évoluant vers l'issue fatale malgré une rémission temporaire.

OBSERVATION N° 25

C... (Jacques), 23 ans, entre dans le service le 19 mars 1948 pour un syndrome méningé suspect.

On ne retrouve aucune notion de contage chez ce malade dans les antécédents duquel on note cependant un mal de Pott dorsal décelé en 1938, d'évolution insidieuse, sans signes d'imprégnation bacillaire et découvert seulement par le Professeur Dalous à l'occasion d'un examen systématique chez ce sujet qui se plaignait de douleurs abdominales rebelles à toute thérapeutique. En 1939, le Dr Charry pratique une greffe osseuse pour redresser une gibbosité devenue assez importante, après laquelle le malade est placé dans une coquille plâtrée et immobilisé pendant 1 an. La reprise progressive de la marche se fait par la suite, d'abord avec un corset plâtré puis sans appareil. Mais en 1940, 4 mois après la reprise de la marche, la gibbosité réapparaît à la suite d'un faux pas. Toutefois le malade, agriculteur, conserve jusqu'en mars 1948 un bon état général qui lui permet de continuer le travail de la terre.

Le 16 mars 1948, à la suite d'une journée de travail au soleil, apparaît brutalement une céphalée intense qui ne cède pas les jours suivants et qui nécessite même l'alitement le surlendemain. Quelques heures après il perd contact avec le monde extérieur et est amené d'urgence, en pleine perte de conscience, dans le service de streptomycinothérapie de Purpan, où il est admis le 19 mars. A l'entrée, ce malade pâle, amaigri, présente une grande agitation s'accompagnant des phénomènes délirants, alternant avec des périodes de subcoma. La température est à 39°.

On note d'emblée un syndrome méningé typique avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski, hyperesthésie cutanée, raie vasomotrice. En outre, apparaissent des vomissements tandis que les céphalées persistent.

Il n'y a pas de constipation mais au contraire surviennent des troubles sphinctériens provoquant une incontinence rectale. Enfin, il existe quelques légers troubles de la musculature extrinsèque de l'œil.

La radiographie pulmonaire dévoile seulement une image de primo-infection ancienne avec surcharge et calcifications hilaires ainsi que quelques traînées de sclérose. Le fond d'œil est normal. La cuti-réaction est normalement positive. Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire contient : 6,40 de chlorures, 1 gr. albumine et 123 cellules.

Il n'y a pas de B. K. à l'examen direct mais une culture sur milieu de Lowenstein permet la pousse de quelques colonies.

Le traitement est institué à raison de :

— 1 gr. 50 par jour, par voie générale intra-musculaire,

— 0 gr.05 par voie d'abord lombaire puis sous-occipitale à partir du 24 mars, nécessitée par un blocage rachidien apparu 2 jours avant, à raison de 2 injections par semaine.

Dans une première phase, la température descend régulièrement et se stabilise entre 37°2 et 38° à partir du 14 avril, l'état général s'améliore progressivement, les signes méningés disparaissent peu à peu, le malade retrouve sa lucidité. Parallèlement, le taux des chlorures dans le liquide céphalo-rachidien remonte progressivement jusqu'à 7,35 le 30 avril, celui des cellules descend régulièrement : 80 ce même jour cependant que l'albuminorachie demeure élevée : 1,80.

Malgré l'avis formel du service, le malade demande à quitter ce dernier et il est emmené par sa famille le 7 mai 1948.

A ce jour, il a reçu : 71 gr. 400 de streptomycine par voie générale et 0,50 en 10 injections par voie intra-rachidienne.

Cependant, après un séjour de 1 mois 1/2 à son domicile, les signes généraux reprennent, la température persiste, les signes méningés réapparaissent, ce qui nécessite une nouvelle hospitalisation dans le service où il est admis le 22 juin 1948.

A ce moment, la température se maintient aux environs de 37°8, un examen du fond d'œil montre un léger flou papillaire bilatéral, cependant que la radiographie pulmonaire n'a pas changé. Le L. C. R. retiré par ponction sous-occipitale donne une albuminorachie à 2 gr. 40, 142 cellules et un taux de chlorures à 6 gr. 13.

Le traitement par la streptomycine est aussitôt repris à raison de :

— 2 gr. par voie générale ;

— 0,05 par voie intra-rachidienne sous-occipitale.

Après une longue période d'oscillation entre 37° et 37°8, la température descend et l'apyrexie s'installe à partir du 1er octobre 1948.

L'état général s'améliore progressivement, le poids augmente régulièrement cependant que le fond d'œil ne sera normal qu'à l'examen du 10 décembre 1948.

La composition du liquide céphalo-rachidien tend à redevenir normale et le traitement intra-rachidien est suspendu le 17 août 1948 après 13 ponctons. A ce jour, la composition

du liquide céphalo-rachidien s'établit ainsi :

chlorures : 7,10
albumine : 1,60
cellules : 53.

Cette amélioration se poursuivant régulièrement, la dose de streptomycine par voie générale est ramenée à 1 gr. 50 en 4 injections à partir du 5 décembre 1948. Elle sera définitivement interrompue le 9 janvier 1949.

A ce moment, l'état général est excellent, le malade a repris 14 kg. 500 depuis son hospitalisation, l'apyrexie est complète, le fond d'œil normal ainsi que l'image radiologique. Il persiste cependant une hypo-excitabilité labyrinthique à prédominance gauche mise en évidence par un examen O.-R.-L. pratiqué le 12 janvier 1949.

Après quelques jours d'observation sans thérapeutique, il est autorisé à retourner chez lui et quitte le service le 18 janvier 1949.

Au cours de cette hospitalisation, il a reçu :

— 410 gr. de streptomycine intra-musculaire ;
— 0,65 intra-rachidienne.

Ce qui porte le total à :

— 481 gr. 400 intra-musculaire ;
— 1,15 intra-rachidien.

Rentré chez lui, il va mener une vie normale du 19 janvier au 9 février 1949. Ce jour-là, quelques troubles apparaissent : céphalées, vomissements, élévation de la température à 38°. Le lendemain, ces signes s'accompagnent d'une légère torpeur et d'une accentuation des céphalées, état qui nécessite une nouvelle hospitalisation dans le service de streptomycinothérapie où il entre une troisième fois le 12 février.

A ce moment, il présente un syndrome méningé clinique typique, une obnubilation marquée, cependant que le fond d'œil est normal. Une ponction sous-occipitale pratiquée le 14 février permet d'affirmer la rechute en donnant les chiffres suivants :

— chlorures 6,90
— albumine 2,60
— cellules 91

Le traitement est repris immédiatement :

— 2 gr. par voie générale intra-musculaire ;
— 0,05 par injections sous-occipitales.

La température longtemps irrégulière ne se stabilise aux environs de 37°5 que le 20 mars, tandis que l'apyrexie ne surviendra que le 15 avril.

Les signes méningés et la torpeur disparaissent rapidement.

L'état général s'améliore progressivement et le poids momentanément diminué va reprendre une courbe ascendante à partir du 4 avril.

Le fond d'œil reste toujours normal.

Le traitement intra-rachidien est suspendu après 15 ponctions le 9 avril 1949. A ce jour, les chlorures après une courbe toujours ascendante, atteignent le taux de 7 gr. 12 l'albuminorachie est toujours élevée à 2 grammes, tandis que les cellules sont nettement diminuées : 70.

Le traitement général est cependant poursuivi. La dose de streptomycine par voie générale est ramenée à 1 gr. 50 à partir du 10 juillet puis à 1 gr. à partir du 30 juillet.

Le 13 septembre 1949, le malade, en parfait état général après une reprise de poids de 8 kg. environ, est autorisé à quitter le service.

Les signes méninges et encéphaliques ont complètement disparu, le fond d'œil et l'image radiologique sont normaux ; au point de vue liquidien, une ponction sous-occipitale de contrôle pratiquée le 7 juin, avait montré un taux de chlorures dans le liquide céphalo-rachidien à 7,28, 16 cellules et une albuminorachie à 1,40. Il ne persiste que quelques troubles labyrinthiques importants à prédominance gauche.

A ce jour, le malade aura reçu au cours de la troisième hospitalisation :

— 373 gr. 650 de streptomycine par voie générale ;

— 0,75 par voie intra-rachidienne.

Ce qui porte la dose totale depuis le début de la maladie à :

— 855 gr. 05 par voie générale ;

— 1,90 par voie intra-rachidienne.

Le traitement poursuivi à domicile a été interrompu au mois de mars 1950 et l'état de « guérison » constaté à ce moment s'est maintenu jusqu'à présent.

Cette dernière observation, synthétisée dans la *figure 9*, fait état de deux rechutes ; la première doit être indubitablement rapportée à une insuffisance de thérapeutique ; le mécanisme de la seconde, survenue après 3 semaines environ de guérison clinique et biologique obtenue en 9 mois de traitement, pourrait être plus sérieusement discuté. Mais il faut noter que ce malade au lieu de consolider cette guérison par un repos prolongé a repris dès

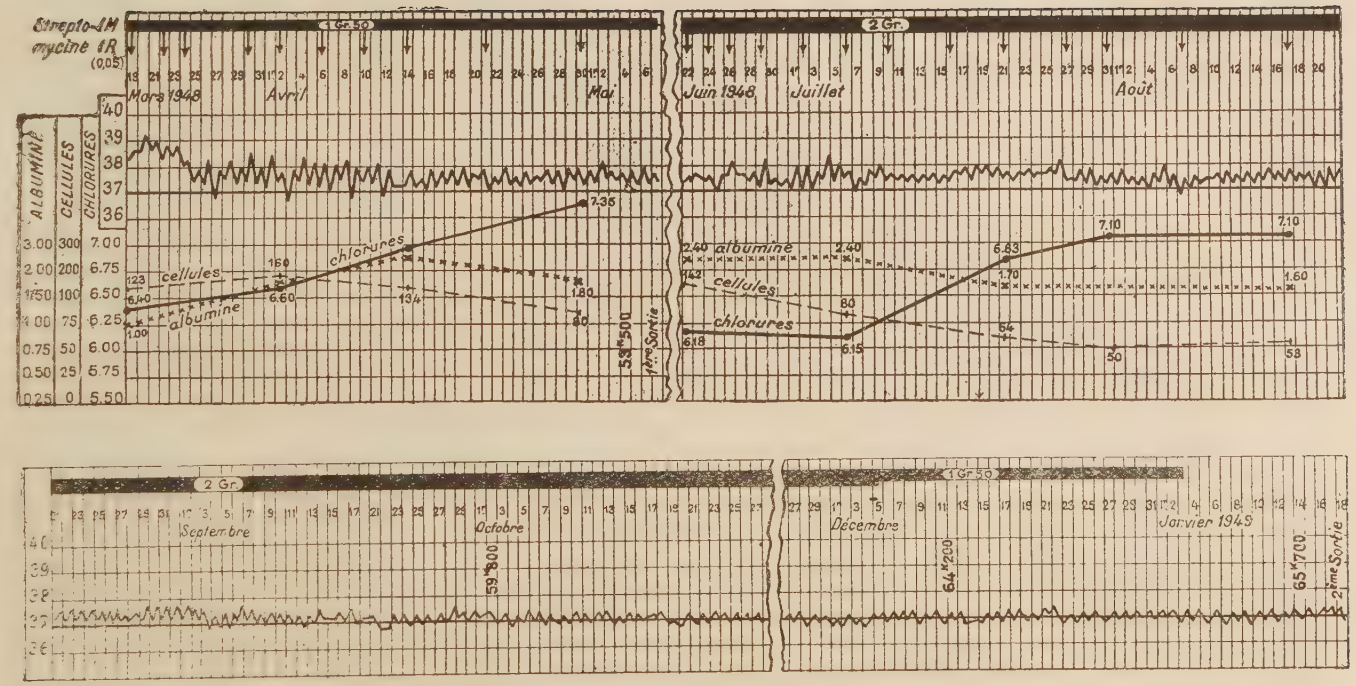


FIGURE 9. — Méningite tuberculeuse en état de "guérison actuelle" malgré la présence de 2 rechutes (première rechute).

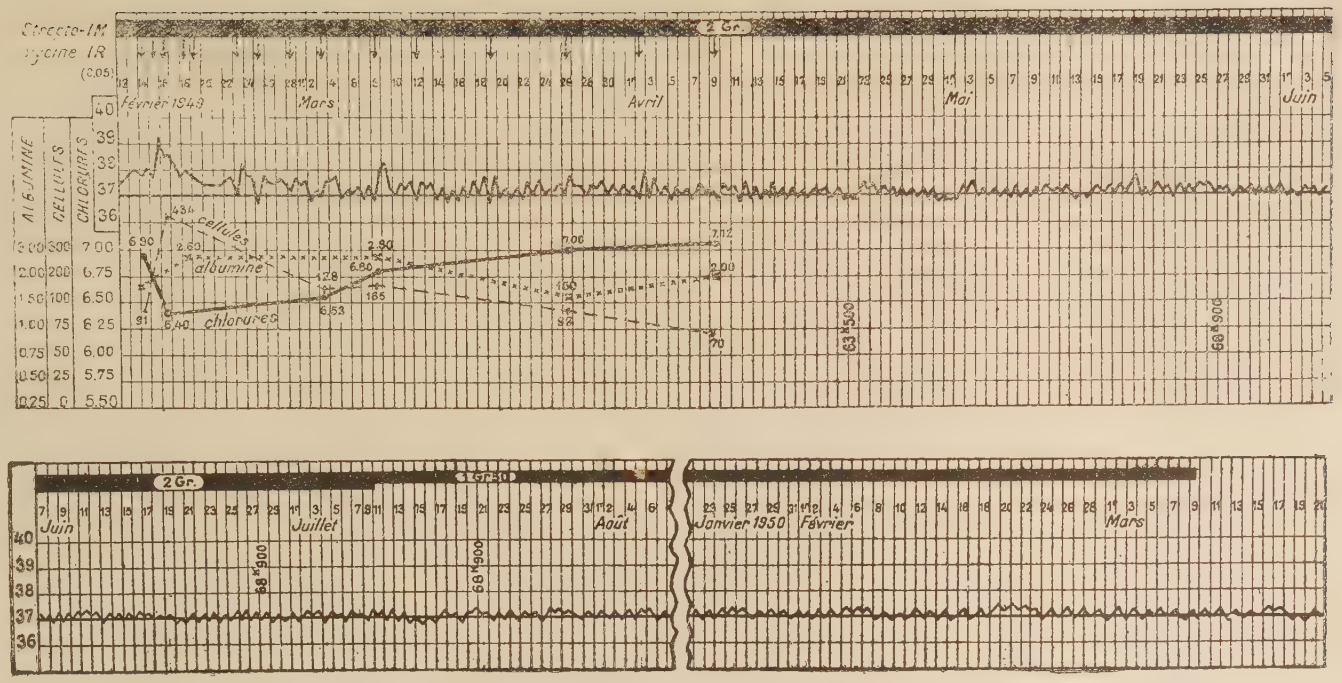


FIGURE 9. (suite) — Deuxième rechute.

son retour chez lui une activité normale. Malgré cela sa seconde rechute a été jugulée par une troisième entreprise thérapeutique de plus de 7 mois et son état de « guérison actuelle » se maintenait encore au moment de la rédaction de ce travail.

TROISIEME PARTIE

Les Résultats

Après avoir dressé rapidement un bilan statistique des résultats obtenus sur les 84 cas de méningite tuberculeuse observés dans la clinique médicale du Professeur TAPIE, nous essaierons d'interpréter les « échecs » que nous avons enregistrés et nous terminerons par un bref exposé sur la conduite pratique du diagnostic et du traitement.

I. - STATISTIQUES

1° *Résultats d'ensemble :*

Sur 84 cas de méningite tuberculeuse, chiffre total des méningites traitées dans le Centre de Streptomycinothérapie depuis sa création, les résultats s'établissent comme suit :

- 29 cas rapidement mortels
- 19 cas à évolution chronique vers la mort
- 36 cas à évolution régressive : se répartissant de la façon suivante :
  - 10 reprises évolutives précoces
  - 4 rechutes tardives
  - 22 « guérisons actuelles ».

Les délais, qui se sont écoulés depuis l'arrêt du traitement général, s'échelonnent entre 10 jours et 21 mois et s'établissent ainsi :

— 4 guérisons remontant à plus de 1 an 1/2
— 3 entre 1 an et 1 an 1/2
— 3 entre 9 mois et 1 an
— 5 entre 6 et 9 mois dont 1 présente toujours des séquelles d'hémiplégie
— 2 entre 3 et 6 mois dont 1 conserve une paraplégie spasmodique qui ne cesse cependant de s'améliorer
— 1 est en état de « guérison actuelle » depuis 1 mois seulement.
— les 4 dernières, dont le traitement intra-rachidien est suspendu depuis plus de 5 mois, sont actuellement en état de « guérison apparente » et la streptomycine par voie générale va être incessamment interrompue.

Cela nous donne un pourcentage global de : **26** % environ de guérisons.

2) *Résultats suivant l'âge et le sexe :*

D'après nos statistiques les meilleurs résultats sembleraient se manifester entre 10 et 25 ans avec une nette prédisposition chez les *sujets féminins.*

Nous avons vu, il est vrai, dès la première partie, que c'est dans ce groupe que la méningite tuberculeuse se manifeste avec la plus grande fréquence. Cependant, le pourcentage de guérisons dans ces conditions est extrêmement éloquent et atteint un chiffre légèrement supérieur à **50** %.

Le sexe masculin, par contre, paraît beaucoup moins favorisé et si la majorité des guérisons s'observe entre 15 et 30 ans, leur pourcentage est notablement inférieur au précédent et atteint à peine le chiffre de **27,7** %.

Entre 10 et 30 ans, le pourcentage global de guérisons pour les deux sexes est donc de : **35,7** %.

Au-dessus de cet âge nous n'enregistrons que deux cas d'évolution favorable persistante, l'un chez une femme de 51 ans, l'autre chez un homme de 48 ans, sur 27 malades dont l'âge se situe entre 30 et 70 ans. Cela nous donne un pourcentage extrêmement réduit, égal à : **7,4** %.

Au-dessous de 10 ans, nous ne pouvons donner de pourcentage n'ayant observé qu'une seule fillette, d'ailleurs décédée.

La tableau (2) ci-joint rapporte les faits que nous venons d'exposer.

3) *Résultats suivant le contexte de tuberculose :*

a) *Méningites primitives :*

Sur 26 cas nous avons enregistré 21 décès. Nous avons pu interrompre le traitement chez six malades en état de « guérison actuelle » ; l'un d'eux a présenté une rechute mortelle.

Soit donc un pourcentage final de : **19,2** % de « guérisons ».

b) *Méningites secondaires :*

Les 29 malades qui se placent dans cette catégorie se répartissent comme suit :

— 17 décès

— 13 « guérisons » parmi lesquelles 2 rechutes dont 1 mortelle.

ce qui donne un pourcentage final de bons résultats égal à **41,6** %.

c) *Méningites associées à une miliaire :*

C'est ici que nous avons à déplorer le maximum d'échecs avec 24 décès. 6 interruptions de traitement pour guérison actuelle, 1 rechute mortelle, ont pu être observés sur un total de 29 cas. Ainsi le pourcentage se réduit à : **17,2** %.

AGE		Au-dessons de 10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-60	60-70	Au-dessus de 70
Sujets Féminins	VIVANTS	0	4	6	5	0	0	0	0	0	1	0	0
	DÉCÉDÉES	1	2	7	7	7	3	2	2	0	1	0	1
	TOTAL	1	6	13	12	7	3	2	2	0	2	0	1
Sujets Masculins	VIVANTS	0	0	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0
	DÉCÉDÉS	0	0	6	4	3	2	2	6	3	2	0	1
	TOTBL	0	0	7	7	4	2	2	6	4	2	0	1
Nombre de cas		1	6	20	19	11	5	4	8	4	4	0	2

TABLEAU II : Echecs et Guérisons en rapport avec l'âge et le sexe

En ce qui concerne les reprises évolutives précoces, en cours de traitement, ou les rechutes tardives durant la période de guérison clinique apparente, quelle déduction pouvons-nous tirer des résultats obtenus jusqu'ici ?

— Sur 4 *rechutes tardives* nous avons observé une guérison, ce qui nous donnerait un pourcentage de 25 % mais on ne peut en aucune façon se baser sur ce chiffre, en raison même du nombre extrêmement réduit d'observations.

Quant aux *reprises évolutives* en cours de traitement, sur les 10 qui se sont manifestées, aucune n'a eu d'évolution favorable.

II. - Interprétation des échecs

Nous venons de voir que l'évolution de la méningite tuberculeuse, qui se terminait autrefois à plus ou moins brève échéance par l'issue fatale dans 100 o/o des cas, s'est considérablement modifiée tant au point de vue de son allure même que de sa terminaison et c'est ainsi que le pourcentage d'échecs a pu être ramené dans notre service en particulier à 74 % du nombre global des cas observés.

Il n'en demeure pas moins que ce chiffre est encore très élevé aussi essaierons-nous, dans la mesure où cela nous paraîtra possible, de rechercher les causes les plus flagrantes de cet important déchet en exposant à cette occasion la conduite que nous nous sommes fixés pour en réduire la valeur.

Il convient tout d'abord de rappeler ici certaines formes de la maladie, *d'allure évolutive extrêmement accélérée* que nous avons décrite au cours de la deuxième partie de notre travail et sur lesquelles la thérapeutique reste sans action. Devant une telle évolution il semble que la médecine actuelle soit encore désarmée et doive attendre un moyen plus puissant de lutte contre le bacille.

Malgré tout, le nombre de ces formes est heureuse-

ment restreint. Rappelons qu'elles ne concernent que 5 de nos malades.

Beaucoup plus fréquents nous apparaissent les échecs dûs à *une mise en traitement trop tardive*. 24 de nos malades en effet, arrivés au stade ultime de leur évolution, ne parurent réagir en aucune façon à l'administration de l'antibiotique. Il est certain qu'à ce stade de grosses lésions méningées et encéphaliques sont définitivement constituées devenant ainsi inaccessibles à l'action du produit. Ces 24 observations d'ailleurs, que par un souci d'honnêteté nous avons tenu à faire figurer dans nos statistiques, grèvent très lourdement ces dernières et si nous voulions, comme le font de nombreux auteurs, les extraire du lot de nos 84 sujets il est évident que le pourcentage de guérisons se trouverait sensiblement amélioré, de l'ordre de **36,5** % environ.

Le remède, bien facile à concevoir, à cette cause d'échecs est pourtant difficilement applicable en pratique. Il demande en effet la révision de l'étude clinique de la maladie et la nécessité de grouper tous nos efforts sur le problème du DIAGNOSTIC PRECOCE, problème à la solution duquel nous avons essayé de contribuer, dans la mesure de nos moyens. Nous ne saurions trop insister sur la nécessité de provoquer, dès le début clinique de l'affection, l'hospitalisation de ces malades dans un centre spécialisé, afin de leur permettre de bénéficier d'une thérapeutique plus précoce et plus rationnelle.

Mais il est des cas, malheureusement trop nombreux, où malgré une mise en traitement précoce, l'évolution se poursuit inexorablement vers la mort. Peut-on alors invoquer l'apparition d'une *streptomycino-résistance ?*

Nous avons vu précédemment quelle est la rareté des souches naturelles résistantes. Cependant l'extension de la streptomycinothérapie aux tuberculoses pulmonaires, excavées en particulier, risque d'en augmenter considérablement la fréquence.

Quant à la streptomycinorésistance acquise au cours

du traitement si elle est fréquente, grave et d'installation rapide dans la tuberculose pulmonaire, par contre elle apparaît comme discutable et négligeable en présence d'une méningite tuberculeuse, des bacilles résistants n'ayant été qu'exceptionnellement mis en évidence au niveau des espaces sous-arachnoïdiens.

Cependant, malgré sa rareté, cette éventualité extrêmement grave a été invoquée par de nombreux auteurs qui se sont efforcés de la prévenir ou de l'enrayer à l'aide de méthodes et surtout de *médications associées*.

Parmi celles-ci les *Sulfones*, dont M. RIST montra pour la première fois en 1940 l'action efficace sur les fistules tuberculeuses en application locale.

SMITH et MAC-CLOSKY par la suite, découvrirent une action synergique entre la streptomycine et les sulfones ; mais il est cependant unanimement reconnu que ces dernières possèdent une activité bien moins grande que l'antibiotique.

Plus intéressante est l'action décrite par MIDDLEBROOK et YEGIAN démontrant que les dérivés sulfonés empêchent ou du moins ralentissent la streptomycinorésistance du B.K.

Nous utilisâmes ce produit, sous forme de diaminodiphénylsulfone, chez 10 de nos malades le plus souvent par voie orale et dans quelques cas par voie sous-occipitale intra-rachidienne associé à la streptomycine mais il ne fut jamais employé systématiquement pour le traitement d'attaque ; aussi ne pouvons-nous en tirer de conclusions utiles.

L'acide para-amino-salicylique, préconisé par LEHMAN, possèderait une certaine action bactériostatique vis-à-vis du B.K. Mais, malgré les premières constatations rapportées par LEHMAN, il serait susceptible tout comme la streptomycine de proovquer l'apparition d'une résistance de la part du bacille tuberculeux. Son intérêt provient surtout du fait qu'il conserve toujours un pouvoir bactériostatique même vis-à-vis des souches strepto-

mycinorésistantes et qu'il renforce l'action de l'antibiotique. Aussi de nombreux auteurs l'ont-ils couramment utilisé dans le traitement de la tuberculose et des méningites en particulier.

Pour notre part, nous l'associâmes chez 12 malades dont 4 furent ultérieurement guéris, à la thérapeutique générale. Parmi ces 4 sujets 2 reçurent en outre un traitement par sulfones, aussi nous ne saurions affirmer la part que l'on doit attribuer à ces diverses médications dans l'évolution favorable de la maladie.

La *vitaminothérapie A*, intensive, préconisée par Cocchi qui lui attribue une « action de réactivation des pouvoirs de défense de l'organisme » et l'associe d'ailleurs aux vitamines B^1 et C « en vue de surmonter les effets de la dénutrition », ne fut administrée que chez quatre de nos malades à doses relativement restreintes, aussi ne pouvons-nous nous permettre de formuler une opinion quelconque sur son efficacité.

Actuellement nous associons systématiquement, dès que l'administration orale est possible, le para-amino-salicylique à la streptomycine et nous pratiquons une vitaminothérapie intensive suivant la méthode de l'école de Florence.

Dans cette revue générale des principales causes d'échecs, il convient de signaler la part primordiale, certainement plus importante que la streptomycinorésistance elle-même, que l'on doit attribuer aux *causes purement anatomiques* telles que l'existence de tubercules caséifiés intra-encéphaliques et d'arachnoïdite fibro-adhésive colmatant la région opto-chiasmatique qui permettent au B.K. de se retrancher en dehors de la circulation sanguine ou des espaces sous-arachnoïdiens et d'échapper ainsi à la concentration bactériostatique maintenue dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Dans cette éventualité et dans le cas de blocages haut situés au niveau de la base qui rendent impraticable ou tout au moins inopérante la voie sous-occipitale habituelle, nous avons cherché à ap-

porter le médicament le plus près possible des foyers bactériens. La *voie neuro-chirurgicale*, directe utilisée par M. Feld, ou suivie de la mise en place d'une *sonde intraventriculaire* paraît certes très séduisante mais notre expérience en ce domaine est extrêmemnt réduite n'y ayant eu recours que fort rarement et à un stade trop avancé pour nous permettre de formuler une opinion. Certes, pour que cette méthode conserve quelque efficacité, il convient d'y recourir à un stade très précoce, avant que ne s'installe une arachnoïdite adhésive et des cloisonnements méningés.

MM. J. Tapie et Monnier ont envisagé, afin d'éviter à ces malades un acte chirurgical que l'atteinte encéphalique peut rendre immédiatement grave, l'utilisation de la voie sous-orbitaire proposée par L. Beriel dès 1909 pour l'examen du liquide céphalo-rachidien péricérébral et l'injection thérapeutique directe des arséno-benzènes chez les paralytiques généraux. La technique de cet auteur, toutefois assez délicate, consiste à introduire un trocard sous le rebord orbitaire, un mm. en dehors de son échancrure et à l'enfoncer à travers l'orbite selon un plan sagittal, en gardant toujours le contact osseux du plafond orbitaire. Au bout de quelques centimètres il atteint la fente sphénoïdale, on vérifie en se portant légèrement en dehors que l'on est bien dans la partie la plus externe de l'orifice ; on pénètre ensuite plus profondément et on perçoit assez nettement, en général, le franchissement de la dure-mère, on retire alors le mandrin. On assiste assez souvent à l'écoulement spontané de quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien par le trocard mais en général, chez les méningitiques à un stade avancé de leur évolution, on n'arrive pas à prélever une quantité suffisante de liquide pour permettre une analyse cytochimique et bactériologique complète. Ce fait peut s'expliquer par la prédominance des lésions d'arachnoïdite adhésive au niveau des lacs de la base. Il est souvent nécessaire de pratiquer cette intervention sous anesthésie de base afin d'éviter l'appréhension bien compréhensive du malade ; mais elle

est incontestablement bien moins traumatisante que la voie neuro-chirurgicale et ne s'accompagne en général d'aucun accident sérieux.

L'observation suivante permet d'envisager tout l'intérêt que l'on peut tirer de cette technique.

OBSERVATION N° 48

D... (Josette), 19 ans, nous est adressée le 9 décembre 1948 par son médecin le Dr Dufetelle de Castres, avec le diagnostic de méningite tuberculeuse, en vue d'un traitement par la streptomycine.

Le début de sa maladie remonte à l'été 1948, où elle présente une asthénie assez marquée, un amaigrissement de 4 à 5 kilogs, des céphalées de l'anorexie, tous signes paraissant traduire un syndrome d'imprégnation bacillaire. Bientôt après, son caractère se modifie ; elle devient irritable et présente une certaine tendance à la mélancolie. Vers le 15 novembre, l'asthénie qui s'accentue, oblige la malade à s'aliter ; les céphalées deviennent plus intenses, la température vespérale oscille autour de 38°, des sueurs apparaissent.

Le 2 décembre, brutalement, surviennent des vomissements accompagnés de rachialgie et de constipation ; la température monte à 39°. Le médecin consulté fait hospitaliser la malade à l'hôpital de Castres et pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide hypertendu, avec une importante réaction leucocytaire, une glycorachie faible, mais un taux normal de chlorures. Le culot de centrifugation, après coloration de Zielh révèle la présence de bacilles de Koch. L'examen du fond d'œil montre un léger flou papillaire sans tubercules choroïdiens. La cuti-réaction tuberculinique est positive. Dès que le diagnostic de méningite tuberculeuse a été porté, la malade est dirigée sur notre Centre de Streptomicinothérapie.

A son entrée, la malade amaigrie, pâle, couchée en chien de fusil, présente une photophobie intense ; la température est à 38°6, elle accuse des céphalées, une rachialgie, de la constipation ; les vomissements ont disparu, mais les signes d'irritation méningée sont nets : raie vasomotrice, raideur de la nuque ; signes de Kernig et de Brudzinski ; les réflexes ostéo-tendineux et cutanés sont normaux. La motricité oculaire est normale, mais on constate un flou papillaire bilatéral. En dehors d'une rétention d'urine d'apparition récente

et d'une aménorrhée qui date de novembre, le bilan viscéral est entièrement négatif.

Le diagnostic de méningite tuberculeuse est encore une fois confirmé par le laboratoire ; une ponction sous-occipitale, pratiquée le 10 décembre 1948, donne une pression à + 15 en position couchée. Le L. C. R. contient : albumine 0,80, glucose 0,35, chlorures 7,12. L'examen microscopique du culot montre de nombreux bacilles de Koch à l'examen direct. L'ensemencement sur milieu de Lowenstein confirmera, par la suite, ce résultat.

La radiographie pulmonaire révèle un semis micronodulaire disséminé dans les deux champs pulmonaires. La recherche des autres signes de diffusion est négative.

Le traitement par la streptomycine est aussitôt institué par voie générale, 2 grammes par jour en 6 injections intramusculaires. Par voie intra-rachidienne, 5 centigrammes en injection sous-occipitale.

Dans une première phase, la température est oscillante (38°-39°) avec des rémissions matinales. On pratique une rachicentèse quotidienne pendant 3 jours ; les injections intrarachidiennes sont ensuite progressivement espacées. Chaque ponction est suivie d'un clocher thermique qui nous paraît lié à la perturbation qu'elle apporte dans l'hydraulique céphalo-rachidienne et aussi à l'irritation méningée provoquée par le contact de l'antibiotique. L'état général reste stationnaire pendant 20 jours ; les signes méningés et fonctionnels s'atténuent ; mais la température reste toujours irrégulière.

Au début de janvier, cette amélioration, à peine amorcée, fait place à une aggravation progressive des signes fonctionnels et généraux avec reprise des céphalées, plus intenses qu'au début, des vomissements et une obnubilation plus marquée. Le taux des chlorures rachidiens tombe à 6 gr. 55, l'albuminorachie augmente et s'élève à 4 grammes dans le liquide recueilli, le 14 janvier 1949, par ponction lombaire. Les signes notés à l'examen ophtalmoscopique s'aggravent : œdème papillaire bilatéral, compliqué d'un cloisonnement basilaire et l'on décide de recourir à la voie orbitaire pour l'introduction de l'antibiotique.

La première ponction sphénoïdale est pratiquée le 5 février 1949 sur la malade comateuse. Quelques gouttes seulement de liquide céphalo-rachidien s'écoulent par le trocard ; l'aspiration à la seringue ne permet pas de ramener une quantité suffisante pour l'examen cyto-chimique ; on injecte par cette voie 3 centigrammes de streptomycine, le

5 février, cette injection sera renouvelée le 8 et le 16 février.

A la suite de ces ponctions, l'état est d'abord stationnaire, mais une amélioration ne tarde pas à s'amorcer : sur le plan clinique d'abord, la température devient plus régulière et tend progressivement vers la normale, sur le plan biologique aussi : une ponction sous-occipitale, pratiquée le 25 mars, ramène un liquide contenant 39 cellules, 0 gr. 80 d'albumine, 7 gr. 30 de chlorures. On ne retrouve pas de bacilles de Koch à l'examen direct et l'ensemencement sur milieu de Lowenstein se révèlera stérile. Par contre, les examens ophtalmologiques traduisent une régression beaucoup plus lente de la stase papillaire :

— 23 février : stase papillaire bilatérale avec hémorragies ;
— 2 mars : stase bilatérale plus marquée à droite, hémorragies en partie résorbées ;
— 23 mars : pas d'hémorragie visible ;
— 30 mars : très nette amélioration de la stase ;
— 5 avril : pas d'œdème, bords papillaires un peu flous ;
— 20 avril : fond d'œil normal, très léger flou du bord papillaire droit ;
— 27 avril : fond d'œil normal.

Simultanément, l'amélioration clinique se précise : la température est normale, les signes fonctionnels disparaissent, la radiographie montre un nettoyage de la miliaire. Une dernière injection intra-rachidienne de streptomycine est pratiquée le 23 avril ; la ponction sous-occipitale a donné issue à un liquide contenant 40 cellules, 0 gr. 60 d'albumine, 7 gr. 07 de chlorures.

Dès lors, commence la période de convalescence ; les règles réapparaissent le 6 juin, la courbe de poids est rapidement ascendante. La streptomycine est administrée par la seule voie générale à la dose de 1 gr. 50 par jour depuis le 16 mai, puis 1 gramme en 4 injections à partir du 28 juin. La malade peut lire, coudre et faire une promenade quotidienne. Une ponction de contrôle, pratiquée le 13 septembre 1949, ramène un liquide sensiblement normal : 4 cellules, 0,50 albumine, 7 gr. 18 de chlorures. Le traitement par la streptomycine est interrompu le 4 octobre, c'est-à-dire au bout de 10 mois environ. La malade a reçu au total :

— 470 grammes par la voie intra-musculaire et
— 1 gr. 03 par voie intra-rachidienne (16 ponctions sous-occipitales, 1 ponction lombaire et 3 ponctions orbitaires).

Le bilan, à la sortie, peut se récumer ainsi :

Un examen clinique entièrement négatif : disparition de tout signe d'ordre encéphalique ou méningé, reprise de poids (18 kilogs en 5 mois).

Un cliché pulmonaire rigoureusement normal ;

L'examen ophtalmologique donne les résultats suivants : acuité visuelle après correction : O. D. 7/10, O. G. 6/10, F. O. : O. D. G. papilles légèrement pâles, à bords irréguliers ; légère atrophie choriorétinienne périphérique, sans élément évolutif ; disparition complète des hémorragies ; vaisseaux normaux.

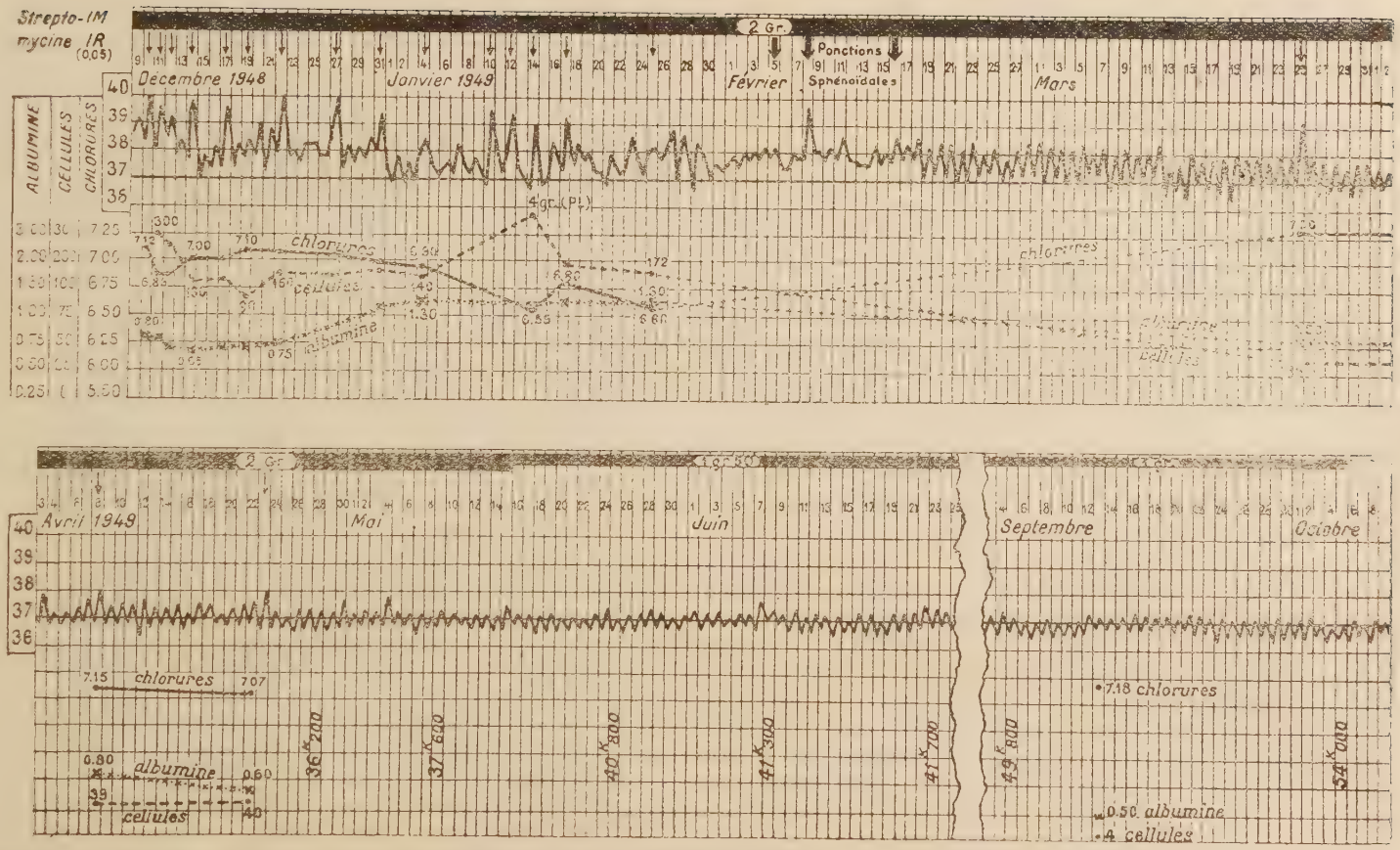
L'examen otologique met en évidence une légère diminution de l'acuité auditive gauche ; une inexcitabilité vestibulaire bilatérale et complète aux épreuves rotatoires ;

La formule hémo-leucocytaire est normale : globules rouges : 4.580.000 ; globules blancs : 7.400 ; polynucléaires neutrophiles 73 %, éosinophiles : 1, lymphocytes : 10, monocytes : 5.

La malade quitte le service le 22 octobre 1949 pour se soumettre à une cure de repos en milieu familial. Elle est suivie régulièrement à la consultation externe ; sa guérison « actuelle » s'est maintenue jusqu'à présent (juin 1950).

Bien que dans cette observation (dont la *figure* 10 retrace l'évolution) l'on doive incontestablement attribuer la rémission de la reprise évolutive aux ponctions sphénoïdales qui ont été pratiquées, les résultats dans d'autres cas furent en général décevants. Mais il s'agissait toujours de sujets arrivés à un stade avancé de l'évolution de leur méningite ou dans un état très grave. Aussi est-il permis de se demander si cette voie empruntée très précocément ne pourrait pas rendre à l'avenir de précieux services.

Avant de clore se paragraphe, il faut mentionner encore les accidents dramatiques *d'engagement bulbaire* consécutif soit à une ponction soit à l'installation brutale d'un syndrome d'hypertension crânienne. Leur traitement d'extrême urgence est identique dans les deux cas et consistera à placer le sujet tête basse et à injecter lentement du sérum hypertonique glucosé magnésien par voie intra-veineuse en même temps que l'on administrera des analeptiques cardiaques et respiratoires.


Strepto-IM
mycine IR
(0,05)
2 Gr.
Ponctions
Sphénoïdales
Décembre 1948
Janvier 1949
Février
Mars
ALBUMINE
CELLULES
CHLORURES
4 gr. (P.)
chlorures
cellules
albumine
Avril 1949
Mai
Juin
Septembre
Octobre
1 gr. 50
7.15 chlorures 7.07
0.80 albumine 0.60
39 cellules 40
36K200
37K600
40K200
41K300
41K700
43K800
54K000
•7.18 chlorures
0.50 albumine
4 cellules

Quant à l'apparition de *maladies anergisantes* pendant l'évolution de la maladie, ou après sa guérison, susceptibles d'en aggraver le pronostic, nous ne pouvons en discuter la fréquence ni la gravité n'ayant observé qu'un seul cas de rougeole survenu 1 mois après guérison qui n'a d'ailleurs modifié en quoi que ce soit cet état.

III. - *Conduite pratique du diagnostic et du traitement :*

Avant de terminer cette étude clinique et thérapeutique de nos 84 cas de méningite tuberculeuse, nous voudrions rappeler brièvement la conduite que nous avons adoptée, chaque fois que cela fut possible, au Centre de Streptomycinothérapie vis-à-vis de ces malades en vue de leur procurer les plus grandes chances de succès à l'aide de la nouvelle médication.

Nous insisterons encore sur la nécessité de bien connaître les premiers signes d'envahissement méningé, signes que devra s'efforcer de dépister très précocément le clinicien que ce soit au cours d'une primo-infection, d'une tuberculose avérée ou d'une miliaire pulmonaire, afin de recourir, même en présence d'un simple soupçon, aux divers examens spécialisés (ophtalmologiques, biologiques, radiographiques) qui seuls pourront lui apporter une certitude. Ainsi, ce diagnostic, établi dès le début, permettra d'instituer sur le champ, avant la formation de grosses lésions irréductibles, une thérapeutique qui n'en sera que plus active.

Ce traitement devra être continu, de longue durée, mené jusqu'à la guérison clinique et biologique, conditions nécessaires pour conserver le maximum d'efficacité; il s'effectuera en deux temps :

— *une période d'attaque* de 3 à 4 mois environ qui nécessite d'emblée l'association de la voie générale et de la voie intra-rachidienne sous-occipitale de préférence, afin d'apporter l'antibiotique le plus près possible des lacs de la base. Cette thérapeutique locale est indispen-

sable. La fréquence des ponctions est déterminée pour chaque malade en se basant sur les réactions cliniques et surtout sur les dosages biologiques, l'étude de la courbe des chlorures étant le guide le plus fidèle. Une pente ascendante permet d'espacer les injections, la constatation d'un taux de chlorures normal permet, à elle seule, de décider l'arrêt du traitement local.

— *Une période d'entretien* poursuivie par voie générale seule pendant de longs mois jusqu'à la disparition complète des signes cliniques et la constatation d'un liquide céphalo-rachidien cytochimiquement normal.

Bien que certains auteurs aient préconisé l'administration à fortes doses d'antibiotique tant par voie générale que par voie intra-rachidienne, nous avons préféré utiliser des doses moyennes sans avoir pour cela à enregistrer un nombre plus important d'échecs et cette conduite nous a paru même diminuer considérablement la gravité et la fréquence des accidents dûs à la toxicité même du produit

Enfin, nous terminerons ce chapitre en insistant particulièrement sur la nécessité de soumettre les malades en état de « guérison actuelle » à des examens complets, fréquents, régulièrement espacés tant au point de vue clinique qu'ophtalmologique afin de prévenir ou tout au moins d'enrayer, par la reprise immédiate du traitement, dès son début, toute nouvelle poussée de méningite dans le cas où se présenterait une telle éventualité.

Conclusions

Les 84 cas de méningite tuberculeuse observés dans la clinique médicale de notre Maître, M. le Professeur TAPIE nous ont permis d'étudier la physionomie clinique nouvelle de cette maladie sous l'influence du traitement streptomyciné.

1° Plus fréquente chez la femme (45 cas) que chez l'homme (35) avec une prédilection particulière pour l'adolescent et l'adulte jeune, elle peut survenir à un moment quelconque du cycle de l'infection tuberculeuse : au cours de la primo-infection, dans la période secondaire, à un stade précoce post-primaire ou tardif : elle constitue la révélation tardive d'un ensemencement post-primaire ou tertiaire chez des tuberculeux anciens. Pour ces 3 groupes de faits : méningites, cliniquement primitives (26 cas), méningites secondaires à un autre foyer tuberculeux (29), méningites associées à une miliaire (29), nous avons étudié successivement les signes d'alarme méningo-encéphalique en essayant d'en interpréter la valeur séméiologique. Ce bilan, avant toute entreprise thérapeutique, doit obligatoirement comporter une analyse précise des signes cliniques, un examen du liquide céphalo-rachidien, une radiographie pulmonaire et un examen ophtalmologique. Au terme de ce bilan, il est en général facile d'éliminer les méningites à liquide clair non tuberculeuses. Par contre, l'interprétation des épisodes méningés discrets du point de vue clinique ou des réactions liquidiennes dissociées rencontrées au cours de la primo-infection ou chez un malade porteur d'une miliaire pulmonaire, s'avère beaucoup plus délicate.

2° La technique de traitement adoptée dans le service a été la suivante :

a) streptomycinothérapie générale intra-musculaire : 1 gr., 1 gr. 50 et exceptionnellement 2 gr. par jour, en cure ininterrompue pendant 9 mois au minimum.

b) streptomycinothérapie locale intra-rachidienne par voie sous-occipitale : 5 ctgr. par injections quotidiennes tout d'abord, puis espacées dans la mesure où la courbe des chlorures rachidiens demeure ascendante. Ces injections sont interrompues lorsque la chlorurachie atteint la normale, quel que soit le taux d'albumine et des cellules, l'étude de la courbe des chlorures constituant le guide le plus fidèle pour la conduite de ce traitement local.

L'arrêt du traitement ne pourra être envisagé qu'après 9 mois de cure ininterrompue par voie générale, et en l'absence de tout signe clinique, ophtalmologique, radiologique, une ponction de contrôle ayant en outre donné issue à un liquide céphalo-rachidien rigoureusement normal.

3° Sous l'influence de cette thérapeutique les formes évolutives nouvelles peuvent être schématisées de la façon suivante :

I. - formes rapidement mortelles (29) :

— méningites arrivées au stade ultime de leur évolution (24)

— méningites à évolution accélérée (5)

Ces échecs ouvrent une discussion sur le rôle de la streptomycinorésistance du germe ou des facteurs anatomiques associés.

II - les formes modifiées :

— formes chroniques : 19, n'aboutissant pas à la stabilisation nette.

— formes régressives : 36. Parmi celles-ci 10 reprises évolutives mortelles, 4 rechutes dont 3 mortelles et 22 « guérisons ».

Au cours de cette évolution prolongée, des complications peuvent surgir en rapport avec la thérapeutique :

incidents minimes d'intolérance ou signes toxiques graves essentiellement labyrinthiques ; d'autres relèvent de la méningite elle-même. Les plus intéressantes sont représentées par les paralysies dans le déterminisme desquelles il est permis d'invoquer, suivant le cas, un trouble vasculaire, des lésions encéphaliques ou médullaires ou une réaction arachnoïdienne.

La rechute, souvent imprévisible, et dont le diagnostic précoce impose une surveillance rigoureuse et prolongée de ces malades, demeure l'éventualité la plus redoutable.

4° Les résultats bruts peuvent paraître décevants :

— 29 rapidement mortels

— 19 à évolution prolongée mais fatale

36 formes régressives dont 22 seulement en état de « guérison clinique actuelle », avec des reculs très variables depuis l'arrêt de la thérapeutique.

Sur ce total de 84 cas, 24 n'ont été diagnostiqués et mis en traitemnt qu'à un stade ultime de leur évolution ce qui permet d'espérer qu'un diagnostic plus précoce améliorera sensiblement le pronostic.

Pour expliquer certains échecs il est possible de faire intervenir la streptomycinorésistance du germe qui paraît d'ailleurs rarement en cause et à laquelle on doit opposer des associations thérapeutiques. Il est plus vraisemblable d'en rapporter la cause essentielle à des facteurs anatomiques qui isolent les foyers bactériens et mettent le germe à l'abri de l'antibiotique ; contre ces facteurs les moyens actuels, médicaux comme la ponction orbitaire ou neuro-chirurgicaux, ne donnent pas encore de résultats très brillants.

Il n'en reste pas moins que l'impression est assez favorable lorsqu'on songe à ce qu'était la méningite tuberculeuse avant la découverte de la streptomycine ; mais s'il est possible d'augmenter encore le pourcentage des succès,

on ne peut cependant espérer à l'aide de cet antibiotique juguler totalement l'affection. M. WAKSMANN, lui-même au cours d'une conférence à laquelle nous avons eu l'honneur d'assister nous a permis d'espérer l'avènement prochain d'un nouvel antibiotique qui posséderait une action 50 fois supérieure à celle de la streptomycine. La lutte contre la tuberculose se poursuivant tous les jours avec acharnement, peut-être aurons-nous la joie de voir bientôt sa localisation la plus redoutable vaincue par les dernières découvertes de la Science.

VU : *Le Président :* J. TAPIE

VU : *Le Doyen :* LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 7 juillet 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

Bibliographie

Nous nous contenterons de citer ici :

1° Les revues générales les plus importantes sur la streptomycine, renvoyant à ces ouvrages pour une bibliographie plus complète.

2° Quelques publications originales que nous avons utilisées pour la rédaction de ce travail qui porte uniquement sur des documents cliniques recueillis dans la Clinique Médicale du Professeur J. TAPIE.

I. - REVUES GÉNÉRALES

F. BERNARD, B. KREIS et Mlle A. LOTTE. — Tuberculoses traitées par la streptomycine (*l'Expansion Scientifique Française*, Paris, 1949).

R. DEBRÉ, S. THIERRY, H. E. BRISSAUD. — La streptomycine appliquée au traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire chez l'enfant. (*Masson*, Paris 1948).

L. MANUILA. — La streptomycine. (*F. Rouge*, Lausanne 1949).

M. MORIN, J. NEHLIL, R. PICHON. — La streptomycine. (*Masson*, Paris 1949).

II. - PUBLICATIONS ORIGINALES

MM. ANDRIEU, ENJALBERT, MONNIER et BRUS. — Erythrodermie ayant motivé l'arrêt d'un traitement par la streptomycine. (*Soc. Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse*, 26 IV 1949, an. in. *P.M.* 1949, **57**, 711).

M. BARIÉTY, A. VITTOZ et R. FLURIN. — Streptomycinorésistance dissociée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, **65**, 1216-1221).

BENHAMOU et DESTAING. — Sur 118 cas de méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. Facteurs pronostiques. (*Acad. Méd.* 5 IV 49 an. in. *Sem. Hôp. Paris* 18 IV 49, **65**, 1250).

E. BERNARD, B. KREIS, Mlle A. LOTTE, P. CHICHE et P. Y. PALEY. — Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse de l'adulte par la streptomycine après deux années d'expérience. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1949, **65**, 526, 530).

E. BERNARD, B. KREIS, Mlle A. LOTTE, P. CHICHE et P. Y. PALEY. — La méningite tuberculeuse de l'adulte traitée par la streptomycine en deux années d'expérience. (*Sem. Hôp.* Paris 1949, **25**, 2053-2080).

E. BERNARD, B. KREIS, Mlle A. LOTTE et J. SAVOIE. — La rechute de la tuberculose miliaire traitée par la streptomycine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1949, **65**, 891-900).

E. BERNARD, B. KREIS et Mlle A. LOTTE. — Quelle conduite tenir en présence d'une réaction méningée humorale discrète, en l'absence de signes cliniques chez des malades atteints de tuberculose miliaire des poumons. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1949, **65**, 1023-1027).

E. BERNARD, B. KREIS, A. LOTTE, P. Y. PALEY et G. MANTOUX. — La tuberculose miliaire des poumons et son traitement par la streptomycine. (*Sem. Hôp.* 1949, **25**, 2087, 2094).

BETHOUX, R. ISNEL, G. CAU et J. VALOIS. — Cécité par atrophie optique du type primitif au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (*Soc. Méd. Hôp.* Paris 1949, **65**, 489-491).

P. BONNET, G. BONNAMOUR, E. CHAUVIRE et J.L. BONNET. — Les manifestations ophtalmologiques des miliaires et des méningites tuberculeuses. (*Journal Méd.* Lyon 1948, **29**, 423-436).

CASSAN. — *Thèse Toulouse* (en préparation).

J. CHAPTAL, P. PASSOUANT, D. BRUNEL et R. JEAN. — Les

réactions méningées curables de la tuberculose primo secondaire de l'enfant (*réunion commune Soc. Pédiatrie Montpellier* et *Soc. Péd. région provençale*, 10 IV 49, *Sem. Hôp.* 1949, **25**, 2859).

R. Debré, H. E. Brissaud, P. Mozziconacci et B. Renaux. — Réactions méningées discrètes des formes initiales de la méningite tuberculeuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1949, **65**, 1078-1082).

A. Delaude. — Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine et au para-aminosalicylique. (*Thèse Toulouse* 1950).

M. A. Dollfus et J. Auvert. — Les lésions ophtalmoscopiques au cours des méningites tuberculeuses et des miliaires pulmonaires traitées par la streptomycine. (*Sem. Hôp.* 18 III 50, **26**, 854-857).

Ch. Exbrayat. — Les problèmes que pose le traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses. (*Thèse Médecine Lyon* 1949).

J. Fouquet, V. Heimann, L. Teyssier, B. Meyer et Giraud. — Réflexions sur les méningites survenant au décours des miliaires et des primo-infections traitées par la streptomycine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 25 XI 1949, **65**, 1264-1270).

J. Fouquet, M^lle V. Heimann, B. Meyer et Hennequet. — Résultats de 2 ans de traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par la streptomycine au Centre de la Salpétrière. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 8 IV 1949, **65**, 553-557).

J. Fouquet. — Le diagnostic précoce de la méningite tuberculeuse. (*Sem. Hôp.* 10 III 50, **26**, 844-849).

M. Feld. — Etude neurochirurgicale de la méningite tuberculeuse. (*Sem. Hôp.* 22 XI 49, **25**, 3592-3603).

A. Gaquière et A. Guérin. — Myélite apparue au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.* Paris 4 XI 49, **65**, 1192-1194).

A. Gonin et G. Noel. — Réaction méningée lymphocy-

taire spontanément curable contemporaine du virage de l'allergie tuberculeuse. (*Soc. Méd. Hôp.* Lyon 4 III 49, an. in. *P. M.* 1949, **57**, 812).

A. Gonin, P. Galy, Ch. Exbrayat, G. Noel et M. Colin. — Contribution à l'étude du traitement et du pronostic des méningites tuberculeuses. (*Journal Méd.* Lyon 1950, **31**, 237-252).

H. Guillon. — Accidents neurotoxiques de la streptomycinothérapie. (*Sem. Hôp.* 10 III 50, **26**, 857-863).

Jacob, Favory et Maillard. — Un cas de névrite rétrobulbaire au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris 1949, **64**, 587-589).

Klein et Lepintre. — Les interventions neurochirurgicales dans le traitement des méningites tuberculeuses. (*Sem. Hôp.* 10 I 49, **25**, 105-110).

Mattei et Collaborateurs. — Notes sur la conduite, le rythme et les résultats du traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses de l'adulte. (*P. M.* 25-IX-48, **56**, 657-658).

B. Meyer — Traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant. (*Sem. Hôp.* 10-III-50, **26**, 850-854).

P. Mollaret, G. Renard et M^me^ Tranos. — Les symptômes oculaires de la méningite tuberculeuse non traitée ou traitée par la streptomycine. (*Ann. Méd.* 1940, **50**, 322-352).

B. Muller et A. Annino. — A propos du traitement de la méningite tuberculeuse ; la méthode de C. Cocchi. (*Journal Méd.* Lyon 1950, **31**, 395-398).

L. Ribaut. — Contribution à l'étude anatomo-clinique des méningites tuberculeuses (les méningo-diencéphalites). (*Thèse Toulouse* 1950).

Rivoire et Colleau. — Le traitement des méningites tuberculeuses par la streptomycine. (*P.M.* 6-VII-49, **57**, 632-633).

P. Sedaillan, P. Galy, J. Lecuire, M. Vialtel, J. Moinecourt, R. Maral et Ch. Exbrayat. — Les problèmes

actuels posés par la méningite tuberculeuse de l'adulte. (*Journal Méd. Lyon* 1948, **29**, 477-490).

P. Sedaillan, R. Maral, Ch. Exbrayat, M^me^ Schmitt. — Rôle dans le déterminisme des rechutes de miliaires, d'un foyer bacillaire résiduel, persistant après le traitement streptomyciné. (*Journal Méd.* Lyon, 5-VIII-49, **30**, 485-587).

P. Sedaillan, J. Moineau, M. Vialtel, R. Maral, Ch. Exbrayat et M^me^ Schmitt. — Les miliaires aiguës tuberculeuses traitées par la streptomycine. (*Journal Méd.* Lyon, **29**, 5-VII-48).

J. Scherrer. — Etude des troubles psychiques de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. (*Sem. Hôp.* 18-VIII-48, **24**, 2004-2011).

J. Tapie, J. Laporte, Pinel et J. Monnier. — L'action de la streptomycine dans la maladie d'Isambert. (*Paris Médical* 1949, 123-127).

J. Tapie, J. Laporte et J. Monnier. — Evolution normale d'une rougeole dans la convalescence d'une méningite tuberculeuse traitée avec succès par la streptomycine. (*P.M.*, 1949, **57**, 641-642).

J. Tapie, J. Monnier, Delaude et M^lle^ Gontier. — Le dosage des chlorures du L.C.R. dans le diagnostic et la conduite du traitement des méningites tuberculeuses. (*P.M.* 1950, **58**, sous presse).

J. Tapie. — Les indications de la ponction lombaire dans les miliaires tuberculeuses. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1950, **65**, 222-223).

J. Tapie, *J. Laporte et J. Monnier*. — Le diagnostic de la méningite tuberculeuse. (*Réunion de pneumo-phtisiologie du Sud-Ouest et des Pyrénées*, 21 22 IV 1950).

J. Tapie, J. Monnier, J. Garipuy, Delaude et Bouyssou. — La ponction orbitraire de Beriel et l'injection de streptomycine par la fente sphénoïdale dans le traitement des méningites tuberculeuses. (*Bull. et Mém Soc. Méd. Hôp. Paris* 1950, **66**, 698-705).

J. Tapie, J. Laporte et J. Monnier. — Indications de la

ponction lombaire dans la conduite du traitement des miliaires tuberculeuses. (*Soc. Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse*, 23-II-49 an. in *P.M.* 1949 396 *Sem. Hôp.* 1949, **25**, 1873-1881).

J. Tapie, J. Gadrat et J. Monnier. - Action spectaculaire de la streptomycine administrée par voie rachidienne et intra-musculaire dans une méningite syphilitique comateuse prise pour une méningite tuberculeuse. (*Soc. Méd. Dermato et syphiligraphie* 10-III-49, in *P. M.* 1949, **57**, 408).

G. Viaud. — Tuberculoses miliaires pulmonaires de l'adulte, leur traitement par la streptomycine. (*Thèse Bordeaux* 1949).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE

LE DIAGNOSTIC DES MENINGITES TUBERCULEUSES 17

CHAPITRE PREMIER. — *Les circonstances d'apparition.* 17
I. — Le sexe. 17
II. — L'âge. 18
III. — Place dans le cycle de l'infection tuberculeuse. 19

CHAPITRE SECOND. — *Les formes du début clinique* 22
I. — Méningites primitives. 22
Les signes généraux. 23
Les signes fonctionnels. 24
Les signes physiques. 27
Bilan général à l'entrée. 27
II. — Méningites cliniquement secondaires à une autre manifestation tuberculeuse. .. 30
Mode d'apparition. 31
Bilan à l'entrée. 31
III. — Méningites associées à une miliaire. .. 33
Signes de début clinique. 33
Examen ophtalmologique. 34
Examen du L. C. R. 35
Bilan à l'entrée. 41

CHAPITRE TROISIEME. — *Le problème diagnostique.* 42
I. — Les syndrômes d'hypertension crânienne. 42
II. — Les méningites à liquide clair non tuberculeuses. 43
III. — Les réactions méningées au cours de la tuberculose. 47

DEUXIEME PARTIE

LES FORMES EVOLUTIVES DES MENINGO-ENCEPHALITES TUBERCULEUSES TRAITEES PAR LA STREPTOMYCINE. 51

Chapitre premier. — *La conduite du traitement.* 52
Voies d'introduction. 53
La voie générale. 53
La voie intra-rachidienne. 55

Chapitre deuxième. — *Les formes cliniques des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine.* 58
I. — Les formes rapides mortelles. 58
1. Les méningites arrivées au stade ultime de leur évolution. 59
2. Les méningites à évolution accélérée. 64
II. — Les formes modifiées. 69
1. Les formes chroniques. 70
2. Les formes régressives. 78
3. Les complications. 109
a) Les complications dûes au traitement. 110
b) Les complications dûes à la méningite. 112
4. Les rechutes et leur évolution. 125

TROISIEME PARTIE

LES RESULTATS. 147
Chapitre premier. — *Statistiques.* 147
I. — Résultats d'ensemble. 147
II. — Résultats suivant l'âge et le sexe. 148
III. — Résultats suivant le contexte de tuberculose. 149

Chapitre deuxième. — *Interprétation des échecs.* 151

Chapitre troisième. — *Conduite pratique du diagnostic et du traitement.* 161

Conclusions. 163

Bibliographie. 167

Imprimerie P. Julia, 2, rue Temponières — Toulouse.